

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS
E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA**

CLÉSSIUS RIBEIRO DE SOUZA

**ALTERAÇÃO NO ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA: UM ESTUDO DE COORTE EM
INDIVÍDUOS EM USO DE DOLUTEGRAVIR ATENDIDOS EM UM SERVIÇO
ESPECIALIZADO DE BELO HORIZONTE**

Belo Horizonte
2020

CLÉSSIOUS RIBEIRO DE SOUZA

ALTERAÇÃO NO ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA: UM ESTUDO DE COORTE EM INDIVÍDUOS EM USO DE DOLUTEGRAVIR ATENDIDOS EM UM SERVIÇO ESPECIALIZADO DE BELO HORIZONTE

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Área de concentração: Medicamentos e Assistência Farmacêutica

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Micheline Rosa Silveira

Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Maria das Graças Braga Ceccato

Belo Horizonte

2020

S729a Souza, Cléssius Ribeiro de.
Alteração no índice de massa corpórea: um estudo de coorte em indivíduos em uso de dolutegravir atendidos em um serviço especializado de Belo Horizonte / Cléssius Ribeiro de Souza. – 2020. 109 f. : il.

Orientadora: Micheline Rosa Silveira.
Coorientadora: Maria das Graças Braga Ceccato.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

1. HIV (Vírus) – Teses. 2. Infecção por HIV – Tratamento – Teses. 3. Terapia antirretroviral – Teses. 4. Dolutegravir – Teses. 5. Índice de massa corporal – Teses. 6. Peso corporal – Teses. I. Silveira, Micheline Ros. II. Ceccato, Maria das Graças Braga. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. IV. Título.

CDD:616.925

Elaborado por Darlene Teresinha Schuler – CRB-6/1759

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora

Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor

Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitoria de Pós-Graduação

Fábio Alves da Silva Junior

Pró-Reitor de Pesquisa

Mário Fernando Montenegro Campos

FACULDADE DE FARMÁCIA

Diretora

Prof^a. Leiliane Coelho André

Vice-Diretora

Prof^a. Micheline Rosa Silveira

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA

FARMACÊUTICA

Coordenadora

Prof. Juliana Alvares Teodoro

Subcoordenadora

Prof^a. Clarice Chemello

Colegiado

Titulares

Prof. Djenane Ramalho de Oliveira

Prof^a. Cristina Mariano Ruas

Prof^a. Cristiane Aparecida Menezes de Paula

Discente Ludmila Peres Gargano

Suplentes

Prof^a. Wânia da Silva Carvalho

Prof^a. Micheline Rosa Silveira

Prof. Augusto Afonso G. Júnior

Prof^a. Clarice Chemello

Natália Dias Brandão

FOLHA DE APROVAÇÃO

SEI/UFMG - 0282067 - Folha de Aprovação

https://sei.ufmg.br/sei/controlador.php?acao=documento_imprimir_web...



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS FACULDADE DE FARMÁCIA PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

FOLHA DE APROVAÇÃO

"ALTERAÇÃO NO ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA: UM ESTUDO DE COORTE EM INDIVÍDUOS EM USO DE DOLUTEGRAVIR ATENDIDOS EM UM SERVIÇO ESPECIALIZADO DE BELO HORIZONTE"

CLÉSSIUS RIBEIRO DE SOUZA

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, área de concentração MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA.

Aprovada em 09 de outubro de 2020, pela banca constituída pelos membros:

Prof(a). Micheline Rosa Silveira
Orientador FAFAR/UFMG

Prof(a). Maria das Gracas Braga Ceccato
FAFAR/UFMG

Prof(a). Marina Guimarães Lima
FAFAR/UFMG

Prof(a). Celline Cardoso Almeida-Brasil
McGill University Health/Canadá

Belo Horizonte, 9 de outubro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Celline Cardoso Almeida Brasil, Usuário Externo**, em 09/10/2020, às 11:42, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maria das Gracas Braga Ceccato, Professora do Magistério Superior**, em 09/10/2020, às 11:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marina Guimaraes Lima, Professora do Magistério Superior**, em 09/10/2020, às 12:07, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Micheline Rosa Silveira, Vice diretor(a) de unidade**, em 09/10/2020, às 14:12, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0282067** e o código CRC **172C1AEC**.

Dedico esta dissertação...

*Com carinho e amor a minha mãe, Nadir Ribeiro, por sempre apoiar
incondicionalmente a educação de seus filhos.*

AGRADECIMENTOS

Reconhecer que tudo que realizamos é influenciado ou influencia as pessoas, a sociedade e o meio ambiente faz parte do humilde e sublime ato de agradecer. Nos pequenos gestos e ações do dia a dia, como o recebimento de um cafezinho, uma carona, uma avaliação das pesquisas realizadas contribui para o crescimento e desenvolvimento das relações humanas e do trabalho. Assim agradeço a todos que contribuíram direta ou indiretamente na concretização desse projeto.

Agradeço a minha mãe, Nadir Ribeiro, que nunca hesitou em me apoiar, mesmo diante de muralhas que pareciam intransponíveis. Ao seu modo, com fé e religiosidade, fez com que os estudos e as pesquisas fluíssem ao seu objetivo final.

Aos meus irmãos e cunhados, irmãos de sangue, de vida e de fé, que com a máxima, unidos somos mais e podemos mais, ajudaram-me a suportar alguns difíceis momentos de desânimo, trazendo-me esperança e alegrias.

Meus queridos sobrinhos, Luiz Antônio e Maria Alice, puros como a infância deve ser, trouxe-me brilho e a tempestividade da felicidade para suavizar o cansaço mental do árduo trabalho das noites insólitas de privação de sono.

Minha nova amiga Simone Furtado, uma pessoa com humanidade., que compreende que estamos nesse mundo para servir, que não precisamos do egoísmo, que precisamos compartilhar o amor, a fraternidade, a solidariedade e o conhecimento.

Agradecer a minhas orientadoras Micheline Rosa, Maria das Graças e Marcos Mol, que abraçaram o projeto, que corrigiram o direcionamento dos estudos, que me deram a mão nos momentos de dúvidas e que acreditaram que seria possível.

Aos novos colegas do ECOART, uma dádiva que não tem preço. Vocês me inspiraram a buscar novos desafios e oportunidades, me mostrando o que é a pesquisa na farmácia social.

A toda equipe do CTA Sagrada Família, porteiros, técnicas de enfermagens, as atendentes da farmácia, as farmacêuticas e gerente da unidade, que além de acolherem o projeto, me acolheram com respeito e com carinho. Um agradecimento

especial a Sra. Ângela, exímia cantora. Fez da busca dos prontuários clínicos, um prazer musical aos ouvidos mais atentos.

Assim, sob a onipresença do Criador, peço bênçãos de paz, saúde e sabedorias a todos e que Ele nos ajude a ajudar!

*“ É fácil amar os que estão longe. Mas nem sempre é
fácil amar os que vivem ao nosso lado.”*

Madre Teresa de Calcutá

RESUMO

A recuperação do peso corporal entre as pessoas vivendo com HIV, com a introdução da terapia antirretroviral (TARV), especialmente entre aquelas com baixo índice de massa corpórea (IMC), baixa contagem de linfócitos do tipo T-CD4 e alta carga viral, está associada a uma melhor sobrevida e recuperação imunológica e, portanto, é considerada um retorno para a saúde. Contudo, o excesso de peso é um fator de risco conhecido para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e diabetes mellitus na população em geral e uma preocupação crescente entre as pessoas vivendo com HIV. Tem sido demonstrado em estudos clínicos que indivíduos em uso de dolutegravir (DTG), um fármaco da classe dos inibidores da integrase, aumentaram significativamente seu peso corporal quando comparados com aqueles em uso de outros esquemas farmacoterápicos. O objetivo com essa coorte foi avaliar as alterações no IMC entre pessoas vivendo com HIV após o início ou modificação da TARV para regime terapêutico com DTG. Foram incluídos nesse estudo todos os indivíduos cadastrados para o atendimento em uma unidade de serviço referência no tratamento de pessoas vivendo com HIV de Belo Horizonte, com 18 anos ou mais de idade, que iniciaram a TARV com DTG ou que passaram a fazer uso de DTG por meio de troca na TARV. Foram utilizados dados secundários dos prontuários clínicos, do Sistema Logístico de Medicamentos (SICLOM) e do Sistema de Controle de Exames Laboratoriais (SISCEL) referentes ao peso, altura, pressão arterial, à contagem de células TCD4+, carga viral, data de nascimento, e características sociodemográficas. Análise univariada foi realizada por meio do teste de Wilcoxon para avaliar a variação do IMC nos períodos estabelecidos em intervalos semanais de 1-24(t1), 25-48(t2), 49-72(t3) e 73-96(t4). Análises multivariadas foram realizadas por meio do modelo de equações de estimações generalizadas (GEE), para avaliar as variações longitudinais entre o IMC inicial (t0) e nos períodos subsequentes previamente estabelecidos. Somente as variáveis que apresentaram significância estatística menor que 5% foram consideradas no modelo final. Nos 614 indivíduos elegíveis, a idade média foi de 38,4 anos, maioria de homens (85,8%) e com 52,3% em uso inicial com DTG. Indivíduos que iniciaram a TARV com DTG apresentaram aumento no IMC significativamente maior em relação aos indivíduos que iniciaram com outros esquemas e que fizeram a troca para DTG (p-valor < 0,05) em todos os períodos analisados. O mesmo foi

observado para os indivíduos imunossuprimidos que, independentemente do esquema farmacoterápico, alteraram em maior magnitude o IMC quando comparados com os não imunossuprimidos (p -valor $\leq 0,001$). Na comparação entre os grupos, em média a variação do IMC no grupo que iniciou a TARV em uso de DTG foi de 1,02 Kg/m² em 96 semanas e de 0,56 Kg/m² no grupo que fez a troca para DTG (p -valor $< 0,05$). Foram fortemente associados a alterações no IMC (p -valor $< 0,001$) o tempo de uso do DTG, o tipo de TARV iniciada com DTG, o status imunológico e a idade. O status nutricional também foi associado significativamente a alteração no IMC (p -valor $< 0,05$). Em conclusão, os resultados sugerem que o uso de DTG está relacionado ao ganho de peso em ambos os grupos. Para os indivíduos em uso anterior de TARV o aumento foi atenuado. Para os indivíduos em início de TARV em uso de DTG, o ganho de peso foi significativamente maior, podendo levar com mais facilidades ao desenvolvimento de comorbidades como a obesidade.

Palavras-chaves: Dolutegravir. Terapia antirretroviral. Índice de Massa Corpórea. IMC.

ABSTRACT

Recovery of body weight among people living with HIV, with the introduction of antiretroviral therapy (ART), especially among those with low body mass index (BMI), low T-CD4 lymphocyte count and high viral load, is associated with better survival and immunological recovery and, therefore, is considered a return to health. However, overweight is a known risk factor for the development of cardiovascular diseases and diabetes mellitus in the general population and a growing concern among people living with HIV. It has been shown in clinical studies that individuals using dolutegravir (DTG), a drug of the integrase inhibitor class, significantly increased their body weight when compared to those in use of other pharmacotherapy regimens. The objective with this cohort was to evaluate the changes in BMI among people living with HIV after the initiation or modification of ART to a therapeutic regimen with DTG. In this study were included all individuals registered for care in a reference service unit in the treatment of people living with HIV in Belo Horizonte, 18 years of age or older, who started ART with DTG or who started to use DTG by means of a switch to ART. Secondary data from clinical charts, the Drug Logistics System (SICLOM) and the Laboratory Examination Control System (SISCEL) were used regarding weight, height, blood pressure, TCD4+ cell count, viral load, date of birth, and sociodemographic characteristics. Univariate analysis was performed using Wilcoxon's test to assess BMI variation in the established periods at weekly intervals of 1-24(t1), 25-48(t2), 49-72(t3) and 73-96(t4). Multivariate analyses were performed using the generalized estimation equations model (GEE) to evaluate the longitudinal variations between the initial BMI (t0) and the subsequent periods previously established. Only variables with statistical significance less than 5% were considered in the final model. In the 614 eligible individuals, the average age was 38.4 years, most men (85.8%) and 52.3% in initial use with DTG. Individuals who started ART with DTG showed a significantly higher BMI increase in relation to individuals who started with other schemes and who switched to DTG (p-value < 0.05) in all periods analyzed. The same was observed for immunosuppressed individuals who, independently of the pharmacotherapy regimen, changed the BMI in greater magnitude when compared to non-immunosuppressed individuals (p-value ≤ 0.001). In the comparison between the groups, on average the variation in BMI in the group that started ART using DTG was 1.02 kg/m² in 96 weeks

and 0.56 kg/m² in the group that changed to DTG (p-value < 0.05). Changes in BMI (p-value < 0.001) were strongly associated with the time of DTG use, the type of ART started with DTG, the immune status and age. The nutritional status was also significantly associated with changes in BMI (p-value < 0.05). In conclusion, the results suggest that the use of DTG is related to weight gain in both groups. For individuals in previous use of ART the increase was attenuated. For individuals on early ART use of DTG, the weight gain was significantly greater, which may lead to the development of comorbidities such as obesity.

Keywords: Dolutegravir. Antiretroviral therapy. Body Mass Index. BMI.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Evolução da história natural da infecção pelo HIV em relação a carga viral e quantidade de linfócitos TCD4+. Adaptado de LEWTHWAITE; WILKINS (2009).	27
Figura 2: Mecanismo de replicação do HIV. (KAHAN-ACADEMY, 2019)	29
Figura 3: Fórmulas estruturais dos inibidores de transferência de fita da integrase (INSTIs) ou inibidores de integrase (INI)	36
Figura 4: Mecanismos potenciais e consequências da ativação do receptor mineralocorticoide do túbulo renal na obesidade (HALL et al., 2019; PAN; GUO; SU, 2014).	39
Figura 5: Resultados associados à resistência à insulina e dislipidemia na população infectada pelo HIV. (NON; ESCOTA; POWDERLY, 2017).....	40
Figura 6: Efeito da infecção pelo HIV, da TARV e da obesidade nos adipócitos. Adaptado de (KOETHE; HULGAN; NISWENDER, 2013).	42
Figura 7: Delineamento do estudo de coorte histórico e prospectivo de adultos que usam DTG na TARV no início da terapia ou após a troca de regime terapêutico, CTA/SF - Belo Horizonte (MG).....	46
Figura 8: Esquema do estudo de coorte em indivíduos em uso de DTG para avaliação das alterações no IMC.	46
Figura 9: Diagrama de inclusões e exclusões dos indivíduos no estudo. DTG: dolutegravir; PEP: profilaxia pós exposição; T = tempo em semanas.	53
Figura 10: Boxplot da distribuição do IMC entre os grupos de PVHIV em uso inicial de DTG (n=321) e naqueles que sofreram troca de TARV para esquemas com DTG (n=293) nos períodos de 24, 48, 72 e 96 semanas. Legenda = N: Troca para DTG, S: Uso inicial com DTG.....	56
Figura 11: Boxplot da distribuição do IMC entre os grupos de PVHIV em uso inicial de DTG e naqueles que sofreram troca de TARV para esquemas com DTG conforme o	

sexo nos períodos de 24, 48, 72 e 96 semanas. Legenda = N: Troca para DTG Não iniciados com DTG, S: Uso inicial com DTG.	56
Figura 12: Alterações percentuais no <i>Status</i> nutricional de PVHIV em 48 semanas de acompanhamento em um centro de referência em Belo Horizonte, em uso inicial de DTG (n=236) ou após a troca para esquemas contendo DTG (n=213)	57
Figura 13: Alterações percentuais no <i>Status</i> nutricional de PVHIV em 96 semanas de acompanhamento em um centro de referência em Belo Horizonte, em uso inicial de DTG (n=133) ou após a troca para esquemas contendo DTG (n=81)	57
Figura 14: Distribuição da variação do IMC (Kg/m ²) em função da idade e faixas etárias de 614 PVHIV em uso de DTG em um centro de referência em Belo Horizonte.	59
Figura 15: Gráfico de médias e erros padrão da variação do IMC entre PVHIV em uso inicial de DTG (n=321) e em uso após a troca para esquemas contendo DTG (n=293) em um centro de referência em Belo Horizonte.	60
Figura 16: Gráfico de médias e erros padrão da variação do IMC entre PVHIV imunossuprimidas (n=85) e não imunossuprimidas (n=529) que fizeram uso de DTG em um centro de referência de Belo Horizonte. Legenda = CD4: Linfócitos do tipo TCD4+	60
Figura 17: Gráfico de médias e erros padrão da variação do IMC entre PVHIV do sexo masculino imunossuprimidos (n=72) e não imunossuprimidos (n=455) que iniciaram a TARV com DTG em um centro de referência de Belo Horizonte. . Legenda = CD4: Linfócitos do tipo TCD4+	61
Figura 18: Gráfico de médias e erros padrão da variação do IMC entre PVHIV do sexo feminino imunossuprimidas (n=13) e não imunossuprimidas (n=74) que iniciaram a TARV com DTG em um centro de referência de Belo Horizonte. . Legenda = CD4: Linfócitos do tipo TCD4+	61
Figura 19: Gráfico de médias e erros padrão da variação do IMC entre PVHIV com carga viral detectável (≥ 50 cópias/mL; n=335) e indetectável (<50 cópias/mL; n=279) em uso de DTG em um centro de referência de Belo Horizonte..	62

Figura 20: Gráfico de médias e erros padrão da variação do IMC conforme status nutricional inicial entre PVHIV em uso de DTG em um centro de referência de Belo Horizonte (baixo peso, n=42; eutrófico, n=335; sobrepeso, n=179; obeso, n=58)os indivíduos com o uso de dolutegravir66

Figura 21: Gráfico de médias e erros padrão da variação do IMC de PVHIV em uso de DTG em um centro de referência de Belo Horizonte conforme a cor da pele (branca, n=229; parda, n=281; preta, n=62; não informado, n=42).....67

Figura 22: Gráfico de médias e erros padrão da variação do IMC de PVHIV em uso inicial com DTG em um centro de referência de Belo Horizonte conforme a cor da pele (branca, n=114; parda, n=160; preta, n=31; não informado, n=16) nos67

Figura 23: Gráfico de médias e erros padrão da variação do IMC de PVHIV em uso de DTG após troca do esquema farmacoterápico em um centro de referência de Belo Horizonte conforme a cor da pele (branca, n=115; parda, n=121; preta, n=31; não informado, n=26).....68

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Esquema de TARV inicial preferencial para adultos.....	30
Quadro 2: Alterações no peso corporal (kg) desde o início do tratamento por regime terapêutico. (BOURGI et al., 2019)	32
Quadro 3: Sumário de estudos que avaliaram ganho de peso com uso de antirretrovirais.....	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características basais das pessoas vivendo com HIV (PVHIV), acompanhadas em um serviço de referência em Belo Horizonte, em uso inicial de dolutegravir (DTG) ou após troca para esquemas contendo DTG (n=614) (Continua)	54
Tabela 2: Análise univariada das alterações do IMC nos períodos estabelecidos conforme esquema farmacoterápico	59
Tabela 3: Análise univariada das alterações do IMC nos períodos estabelecidos conforme <i>status</i> imunológico e carga viral	59
Tabela 4: Análise univariada das alterações do IMC nos períodos estabelecidos conforme o esquema farmacoterápico e sexo.....	62
Tabela 5: Resultados das análises multivariadas longitudinais referentes as alterações do IMC antes e após ajuste do modelo estatístico (Estimativas, erro padrão, teste de Wald, p-valor do modelo GEE) (continua).....	64
Tabela 6: Análise do teste estatístico de Wald (modelo gaussiano, link: identidade, resposta variação do IMC) referente ao modelo GEE completo e ajustado.....	65
Tabela 7: Análise de Wald para os modelos GEE inicial e ajustado	65
Tabela 8: Análise de fator de inflação de variância para avaliação de multicolinearidade	66

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
AIDS	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i> (Síndrome da Imunodeficiência Humana)
AR1	Matriz de correlação autorregressiva de primeira ordem
ARV	Antirretroviral
CEP	Comitê de ética e pesquisa
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
CTA/SF	Centro de Testagem e Aconselhamento Sagrada Família
DRV	Duranavir
DTF	Tenofovir
DTG	Dolutegravir
ECOART	Efetividade da terapia antirretroviral em pessoas vivendo com HIV, HIV/tuberculose, HIV/hanseníase ou HIV/ leishmaniose visceral
EFV	Efavirenz
EVG	Elvitegravir
EUA	Estados Unidos da América
GEE	Equações de Estimações Generalizadas (<i>Generalized Estimating Equation</i>)
HIV	Vírus da imunodeficiência humana (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
IDV	Indinavir
IF	Inibidor de fusão
IMC	Índice de massa corpórea
INI	Inibidor de integrase
ITRN	Inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo
ITRNN	Inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo
Kg	Unidade de medida de massa em quilograma
m	Unidade de medida dimensional em metros
MG	Minas Gerais
OMS	Organização Mundial da Saúde
PA	Pressão arterial
PCTD adultos	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos

PPGMAF	Programa de Pós-graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica
PVHIV	Pessoas vivendo com HIV/AIDS
RAL	Raltegravir
RM	Receptor mineralocorticoide do túbulo renal
SICLOM	Sistema Logístico de Medicamentos
SINAN	Sistema de Notificação de Agravos de Notificação
SISCEL	Sistema de Controle de Exames Laboratoriais
TARV	Terapia antirretroviral
TCD4+	Linfócito do tipo T CD4
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VIF	Fator de inflação da variância

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	25
2	REVISÃO DE LITERATURA	27
2.1	História natural da infecção pelo HIV (vírus da imunodeficiência humana)	27
2.2	Etiologia, epidemiologia e tratamento da infecção pelo HIV	28
2.3	Inibidores de Integrase (INI).....	31
2.4	Dolutegravir.....	36
2.5	Eventos adversos e comorbidades relacionadas à TARV com DTG	37
2.5.1	Obesidade	37
2.5.2	Alterações cardiovasculares	41
2.5.3	Alterações neurológicas	42
3	OBJETIVOS	44
3.1	Objetivo geral.....	44
3.2	Objetivos específicos	44
4	MÉTODO.....	45
4.1	Delineamento e local do estudo.....	45
4.2	Variáveis	47
4.2.1	Variável dependente.....	47
4.2.2	Variáveis independentes	47
4.2.2.1	Variáveis sociodemográficas.....	47
4.2.2.2	Variáveis clínicas	48

4.3	População, critérios de elegibilidade e exclusão.....	48
4.4	Análise estatística	49
4.5	Procedimentos éticos.....	50
5	RESULTADOS	52
5.1	Participantes	52
5.2	Características sociodemográficas e clínicas	53
5.3	Alterações no índice de massa corpórea (IMC).....	55
5.4	Análises univariadas	58
5.5	Análises multivariadas	63
6	DISCUSSÃO	69
7	CONCLUSÃO	74
8	REFERÊNCIAS	75
9	ANEXOS.....	80
	ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais	80
	ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte	83
	ANEXO C – Artigo.....	90

1 INTRODUÇÃO

O desenvolvimento e a introdução da terapia antirretroviral (TARV) combinada trouxe significativa contribuição para o aumento da expectativa de vida das pessoas vivendo com o HIV, por meio da restauração da imunidade, retardo da progressão da doença, e diminuição da morbimortalidade (ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT COLLABORATION et al., 2017; CASTELO FILHO; POTT-JUNIOR, 2016).

No Brasil, desde 2017, a TARV de primeira linha estabelecida para adultos, excluindo gestantes, é a combinação de tenofovir (TDF) com lamivudina (3TC), ambos inibidores da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo (ITRN), associados ao dolutegravir (DTG), um inibidor de integrase (INI). A dose diária recomendada é um comprimido de TDF/3TC (300mg/300mg) mais um comprimido DTG (50mg)(BRASIL, 2018).

Com a introdução da TARV, a recuperação do peso corporal entre as pessoas vivendo com HIV, após iniciar o tratamento, especialmente entre aquelas com baixo índice de massa corpórea (IMC) ¹ basal, baixa contagem de linfócitos do tipo T-CD4 e alta carga viral, foi associada a uma melhor sobrevida e recuperação imunológica e, portanto, foi considerada um retorno para a saúde (OBRY-ROGUET et al., 2018; YUH et al., 2015). Contudo, o excesso de peso é um fator de risco conhecido para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e diabetes *mellitus* na população em geral e uma preocupação crescente entre as pessoas vivendo com HIV (DEBROY et al., 2019).

Foi demonstrado em estudos clínicos que indivíduos em uso de DTG aumentam, significativamente, seu peso corporal quando comparados com aqueles em uso de outros esquemas farmacoterápicos (ECKARD; MCCOMSEY, 2020). A influência do DTG no IMC, no entanto, é pouco explorada na literatura. Ainda não há clareza absoluta sobre os mecanismos pelo quais o DTG e outros INI promovem alterações metabólicas que proporcionam o ganho de peso nos indivíduos, mas há uma hipótese de ação inflamatória no tecido adiposo proveniente da infecção pelo HIV e da própria TARV (LAKE, 2017).

O objetivo com esse estudo foi avaliar longitudinalmente as alterações no índice de massa corpórea (IMC) entre pessoas vivendo com HIV (PVHIV) após o início ou

¹(WHO, 2004) Classificação do índice de massa corpórea (IMC) conforme Organização Mundial da Saúde (OMS).

modificação da TARV para regime terapêutico com dolutegravir (DTG) e seus fatores associados.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 História natural da infecção pelo HIV (vírus da imunodeficiência humana)

O HIV pode infectar um indivíduo por meio de relações sexuais desprotegidas, introdução de materiais perfurocortantes contaminados no corpo, transfusão de sangue, na gestação e/ou parto e durante a amamentação (LEWTHWAITE; WILKINS, 2009; MELHUIH; LEWTHWAITE, 2018). Nas primeiras semanas após a infecção, o vírus inicia uma intensa replicação nos tecidos linfoides. Nessa fase, há um aumento significativo da carga viral e início do declínio na quantidade de linfócitos TCD4+. É um período cujos sintomas são confundidos com os sintomas de uma gripe e o indivíduo passa a ser altamente infectante (BRASIL, 2018). Posteriormente, há um declínio na replicação viral, iniciando o período de latência, que pode variar dentre alguns meses a vários anos. Nessa fase, os indivíduos ficam assintomáticos, os níveis de células TCD4+ entram em declínio lento e começa a ocorrer infecções oportunistas, nefropatias associadas ao HIV, demência e desenvolvimento de alguns tipos de cânceres (LEWTHWAITE; WILKINS, 2009; MELHUIH; LEWTHWAITE, 2018). A história natural da doença está representada na figura 1, onde se observa as curvas das concentrações de RNA viral e da quantidade de células TCD4+.

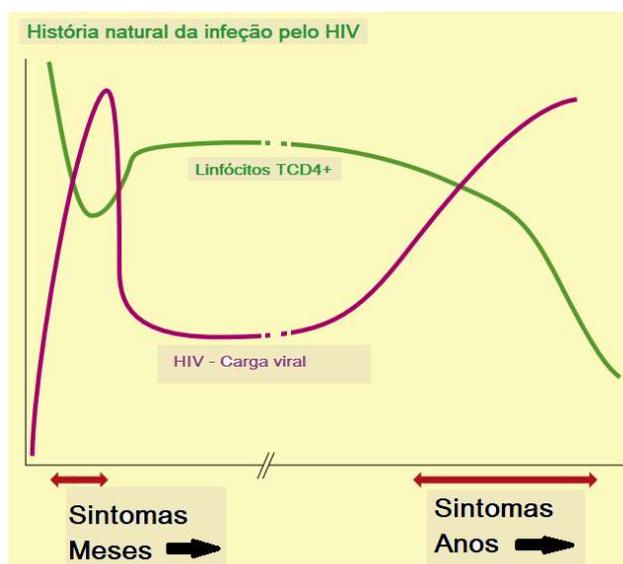


Figura 1: Evolução da história natural da infecção pelo HIV em relação a carga viral e quantidade de linfócitos TCD4+. Adaptado de LEWTHWAITE; WILKINS (2009).

2.2 Etiologia, epidemiologia e tratamento da infecção pelo HIV

O HIV é um retrovírus que pertence a família dos lentivírus. Essa família de retrovírus provoca infecções persistentes, de evolução lenta e com progressiva degeneração do sistema imune do hospedeiro. Foram identificados o HIV-1 e o HIV-2. O HIV-1 é mais prevalente no mundo e mais agressivo que o HIV-2, que circula principalmente no oeste do continente africano (FERREIRA; RIFFEL; SANT'ANA, 2010; LEWTHWAITE; WILKINS, 2009). É constituído por um envelope lipoproteico externo que possui em sua estrutura as glicoproteínas 120 (gp120) e 41 (gp41). A primeira é mais externa e é responsável pela ligação do vírus a célula hospedeira, a segunda está ligada a primeira e atravessa o envelope viral. Internamente ao envelope há um capsídeo proteico que envolve o material genético constituído de duas fitas de RNA (ácido ribonucleico) além das enzimas transcriptase reversa, integrase e protease.

Desde a descoberta do agente etiológico causador da síndrome da imunodeficiência humana (AIDS), no início dos anos de 1980, inúmeras pesquisas estão em desenvolvimento para o tratamento da infecção causada pelo HIV. Os melhores resultados dos agentes antirretrovirais foram alcançados a partir do uso da terapia combinada, de forma a inibir mais de uma das etapas de replicação do vírus na célula hospedeira (BONOLO; GOMES; GUIMARÃES, 2007).

Conforme demonstrado na figura 2, o processo de replicação consiste em várias etapas. Após a fusão na membrana viral há a liberação do capsídeo viral para o citoplasma da célula. Segue-se para etapa do desnudamento, onde são liberados o material genético e o complexo enzimático. Uma vez no citoplasma o material o RNA viral é retrotranscrito pela enzima transcriptase reversa formando uma fita dupla de DNA pró-viral. Esse material genético formado é integrado ao DNA celular por meio da enzima integrase. As transcrições do DNA são realizadas e a RNA polimerase II da célula hospedeira produz os RNAs virais, tanto o genômico como o mensageiro. Ainda no citoplasma as fitas de RNAm são traduzidas produzindo as poliproteínas de cadeia longa que posteriormente serão quebradas pela ação proteases virais dando origem as proteínas e complexo enzimático do HIV. Todo esse material migra e se insere na membrana plasmática que por meio do processo de brotamento, libera o novo vírus para corrente sanguínea (FERREIRA; RIFFEL; SANT'ANA, 2010; ROSA; SILVA; HORA, 2016)

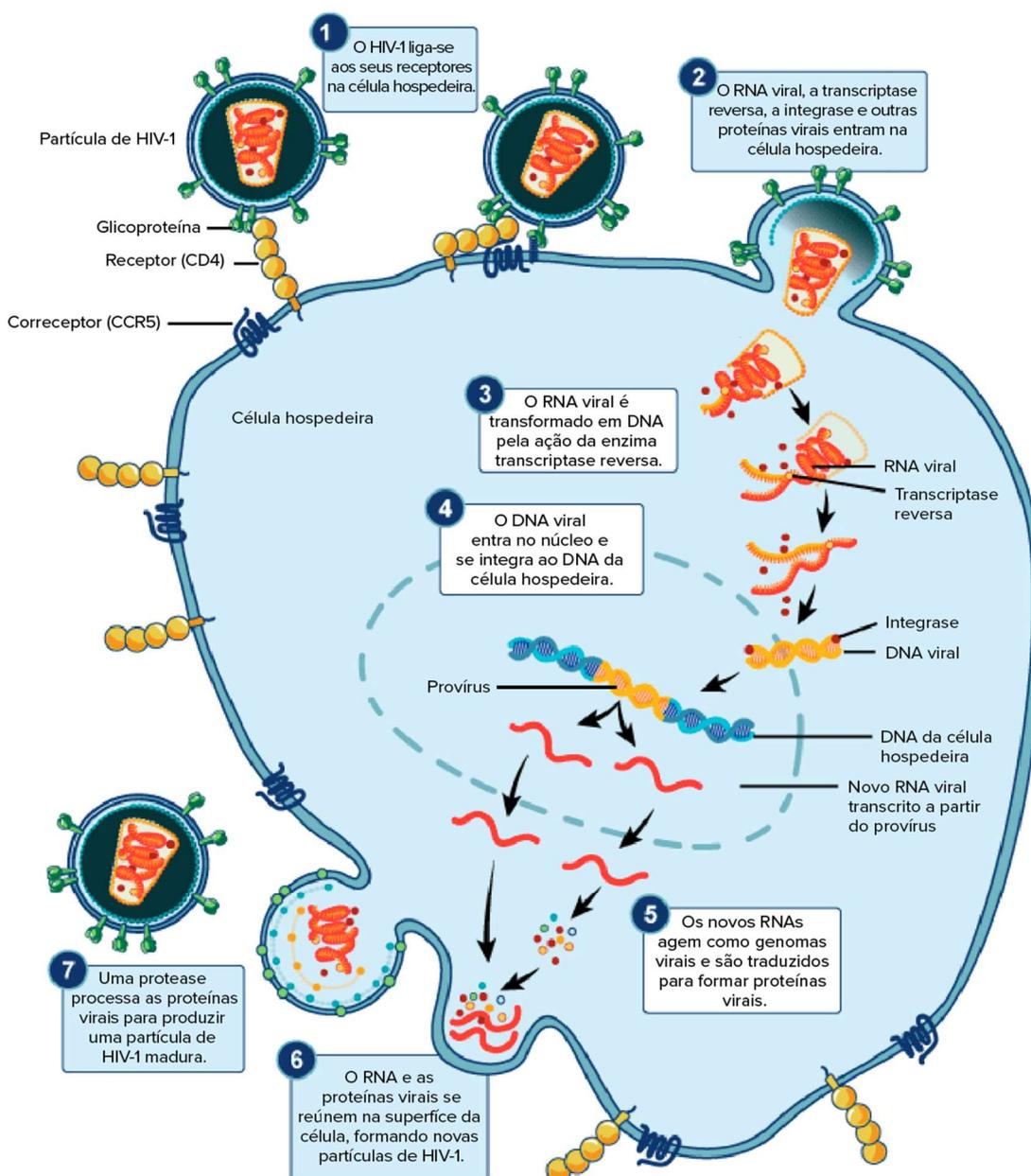


Figura 2: Mecanismo de replicação do HIV. (KAHAN-ACADEMY, 2019)

A epidemia da AIDS (Síndrome da imunodeficiência humana) ainda ocupa uma atenção especial em todo o mundo porque afeta milhões de pessoas em todos os continentes. Até 2018, havia 37,9 milhões de pessoas vivendo com HIV (vírus da imunodeficiência humana) e até junho de 2019, apenas 24,5 milhões delas tinham acesso a TARV (UNAIDS, 2018). No Brasil, foram notificados, em 2018, no Sistema de Notificação de Agravos de Notificação (SINAN) 43.941 novos casos de HIV, tendo Minas Gerais e Belo Horizonte contabilizado 2.440 e 603 casos respectivamente (BRASIL, 2020).

No Brasil, a farmacoterapia com antirretrovirais para o tratamento da infecção pelo HIV é ofertada gratuitamente e utiliza seis classes de fármacos associados em diversas combinações: Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (ITRN), Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (ITRNN), Inibidores de Protease (IP); Inibidores de Fusão (IF), Inibidores de Integrase (INI) e Inibidor de CCR-5 (BRASIL, 2018). No quadro 1 estão apresentados os esquemas iniciais preferenciais para o tratamento. Outros esquemas e suas especificidades, conforme o quadro clínico do indivíduo, também estão estabelecidos no “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos de 2018” (PCDT Adultos) do Ministério da Saúde. Vale ressaltar que indivíduos em tratamento de tuberculose podem fazer uso de DTG desde que ocorra aumento da dose diária desse fármaco para 100 mg (BRASIL, 2019; BRASIL, 2018).

Quadro 1: Esquema de TARV inicial preferencial para adultos.

Situação	Terapia Antirretroviral	Dose diária	Observação
Adultos em início de tratamento	TDF 300mg/3TC 300mg + DTG 50mg	1x/dia	---
Coinfecção TB-HIV (sem critérios de gravidade)	TDF 300mg/3TC 300mg + DTG 50mg	1x/dia + 2x/dia	Deve-se usar DTG 50 mg 2x/dia durante todo o período de tratamento e 15 dias após o término do tratamento da tuberculose. Após esse período, a dose do DTG deve voltar a ser 1X/dia.
Coinfecção TB-HIV (Um ou mais critérios de gravidade) CD4+ < 100cel/mL; Presença de outra infecção oportunista; Internação hospitalar /doença grave; Tuberculose disseminada.	TDF 300mg/3TC 300mg + RAL 400mg	1x/dia + 2x/dia	Apenas em casos de contraindicação ao DTG.

(BRASIL, 2019; BRASIL, 2018)

Alterações na massa corporal e consequentemente no índice de massa corporal (IMC) foram atribuídos ao uso de ARV. Sax et al (2019) avaliaram o ganho de peso por meio de ensaios clínicos randomizados em indivíduos que fizeram uso de quatro tipos de ARV, com análise específica para os INI. Na análise de estudos agregados, foram demonstrados nos estudos randomizados com 5.680 indivíduos, de 2003 a 2015, um aumento médio de 2,0 Kg em 96 semanas de acompanhamento. Os medicamentos da classe dos inibidores de integrase administrados aos indivíduos contribuíram mais para o aumento do peso quando comparados com os inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeo ou inibidores de protease. Ainda segundo Sax et al (2019), foi atribuído ao dolutegravir e bicitegravir maior ganho de peso em comparação com elvitegravir associado a cobicistat² (4,24; 4,07 e 2,72 Kg respectivamente). Comparando os efeitos no peso corporal dos ITRNN, o ganho de peso foi maior com rilpivirina do que com o efavirenz (3,01 vs. 1,7 Kg, respectivamente). Entre os inibidores da transcriptase reversa nucleosídeo o tenofovir alafenamida promoveu maior ganho de peso do que abacavir, tenofovir disoproxil fumarato ou zidovudina (4,25, 3,08, 2,07 e 0,39 Kg respectivamente). Entre os indivíduos participantes, 13% apresentaram aumento $\geq 10\%$ nas primeiras 48 semanas com fatores de riscos associados semelhantes ao de ganho de peso em geral.

2.3 Inibidores de Integrase (INI)

Essa classe de fármaco impede que a enzima integrase integre o provírus ao DNA da célula hospedeira impedindo que a célula produza o mRNA para formação das proteínas virais (HAZUDA; IWAMOTO; WENNING, 2009). O raltegravir, em 2007, e o elvitegravir, em 2012, foram os primeiros fármacos dessa classe aprovados para uso. Posteriormente foram aprovados o dolutegravir, em 2013, e o bicitegravir, em 2018 (KOLAKOWSKA et al., 2019; ZIEGLER et al., 2018).

Nos estudos com os INI o ganho de peso corporal de indivíduos iniciados na TARV é significativamente maior quando comparado com outros regimes contendo outras classes de ARV. Dentre a classe dos INI o DTG promove um maior ganho de peso quando comparado com RAL e elvitegravir (EVG) (BOURGI et al., 2019). O ganho de peso médio associado com DTG, RAL e EVG, aos seis e 18 meses após início da

² Larson et al. (2014) Cobicistat é um potente e específico inibidor do CYP3A, um dos componentes das isoenzimas do citocromo P450, sem atividade ARV.

TARV nos estudos de BOURGI (2019) estão apresentados no quadro 2. Indivíduos em uso de DTG apresentaram ganho de peso médio ajustado significativamente maior que aqueles em uso de EVG. Embora o ganho de peso em indivíduos em uso de DTG tenha sido maior quando comparado com RAL, não houve significância estatística nesse aumento.

Quadro 2: Alterações no peso corporal (kg) desde o início do tratamento por regime terapêutico. (BOURGI et al., 2019)

Tempo de TARV (meses)	Alterações no peso (kg.) de todos os indivíduos (IC 95%)	Alterações no peso (kg) conforme o regime farmacoterápico				
		DTG	EVG	RAL	ITRNN	IP
6	2.4 (1.0 – 3.7)	2.9 (**) (1.4 – 4.4)	0.6 (*) (-0.5 – 1.8)	3.0 (1.8 – 4.3)	1.1 (0.2 – 2.0)	2.6 (**) (2.0 – 3.3)
12	3.9 (2.5 – 5.2)	6.1 (**) (4.5 – 7.7)	1.5 (*) (0.5 – 2.7)	4.1 (**) (2.8 – 5.4)	2.6 (*) (1.6 – 3.5)	3.8 (**) (3.2 – 4.5)
18	3.9 (2.4 – 5.4)	6.0 (**) (4.2 – 7.8)	0.5 (*) (-1.0 – 2.0)	3.4 (1.8 – 5.0)	2.6 (*) (1.5 – 3.6)	4.1 (**) (3.2 – 5.0)

(*): $p < 0,05$ comparado ao dolutegravir; (**): $p < 0,05$ comparado ao elvitegravir; IC: Intervalo de confiança.

Foram demonstrados em outros estudos alterações significativamente maiores no peso e/ou IMC atribuídos aos INI, especialmente ao DTG, conforme apresentado no quadro 3.

Quadro 3: Sumário de estudos que avaliaram ganho de peso com uso de antirretrovirais.

Autor	Ano publicação	Tipo de estudo (número de indivíduos)	Tempo (Meses)	TARV	Ganho de peso (kg)	Ganho no IMC	Fatores associados
BOURGI, K. et al.	2019	Coorte retrospectiva (1.152)	18	ITRNN, IP, INI	Média geral = +3,9 kg DTG = +6 kg RAL = +3,4 kg IP = +4,1 kg ITRNN = +2,6 kg	Não analisado	Sexo, TARV, cor da pele, <i>status</i> nutricional
CHAN, P. et al.	2019	Coorte prospectiva (313)	24	INI (DTG)	Média geral = +2 kg	Não analisado	Não especificado
DEBROY, P. et al.	2019	Coorte prospectiva (2.598)	125	ITRN (DTF), INI	Analisado especificamente para gordura no tronco e pernas	Analisado especificamente para gordura no tronco e pernas	Idade, sexo, tempo de TARV
SAX, P. E. et al.	2019	Revisão de estudos clínicos randomizados (5.680)	24	ITRNN, IP, INI	Média geral = +2 Kg INI = +3,24 Kg ITRNN = +1,93 Kg IP = +1,72 Kg	Não analisado	TARV, Sexo, raça, carga viral e CD4+
VENTER, W. D. F. et al.	2019	Estudo clínico (1053)	24	ITRN, ITRNN, INI (DTG)	Mulheres ITRN-DTG = +6,4 Kg ITRNN-DTG = +3,2 Kg	Não analisado	Sexo, TARV

					ITRN-ITRNN = +1,7 Kg Homens ITRN-DTG = +4,7 Kg ITRNN-DTG = +3,0 Kg ITRN-ITRNN = +0,5 Kg		
BAKAL et al.	2018	Coorte retrospectiva (1.794)	60	ITRN, IP, INI	---	OR = 7,12 para INI OR = 1,66 para sexo feminino OR = 1,54 para Hipertensos OR = 1,92 para diabéticos	Idade, sexo, cor da pele, escolaridade, tempo de TARV, <i>status</i> nutricional, CD4+, carga viral, TARV, comorbidades
MENARD et al.	2017	Coorte prospectiva (2.260)	9	ITRN (ABC/3TC), INI (DTG)	Média geral = +3 Kg Mulheres = +4 Kg Homens = + 2 Kg	Média geral = +1 Kg/m ² Mulheres = +2 Kg/m ² Homens = + 1 Kg/m ²	Sexo, TARV
NORWOOD et al.	2017	Coorte retrospectiva (495)	18	ITRN, ITRNN, IP, INI	INI = +2,9 Kg EFV/TDF/FTC = +0,9 Kg	Não analisado	TARV

TARAMASSO et al.	2017	Coorte prospectiva (1118)	12	ITRNN, IP, INI,	Não analisado	Geral DTG = +0,30 Kg/m ² RAL = +0,24 Kg/m ² EVG = +0,23 Kg/m ² DRV = +0,41 Kg/m ² RPV = +0,06 Kg/m ²	TARV, estágio da doença, CD4+, tempo de TARV
CASTRO et al.	2016	Estudo transversal (270)	N/A	Não especificado	Não analisado	Não analisado	Idade, sexo, Uso prévio de TARV, CD4+ Alimentação
KOETHE, John R. et. al.	2016	Coorte prospectiva (14.084)	36	ITRN, ITRNN, IP, Outro	Média geral = +1,8 Kg Abaixo do peso = +7,7 Kg Eutrófico = +3,6 kg Sobrepeso = +1,8 Kg Obeso = 0	Média geral = +0,6 Kg/m ² Abaixo do peso = +2,5 Kg/m ² Eutrófico = +1.2 Kg/m ² Sobrepeso = +0,3 Kg/m ² Obeso = 0	Status nutricional, Tempo de TARV, idade, CD4+, sexo, raça
YUH, B. et al.	2015	Coorte prospectiva (4.311)	12	Não especificado	Média geral = +2,7 Kg Baixo peso = +7,3 Kg Eutrófico = +3,2 Kg Sobrepeso = +1,8 Kg Obeso = 0,9 Kg	Não analisado	Idade, Sexo, cor da pele, status nutricional, CD4+, TARV (IP)

Uma condicionante importante na avaliação da alteração do IMC em indivíduos em uso de TARV é a imunossupressão. Indivíduos imunossuprimidos tendem a recuperar o peso após início da TARV, conforme evidenciado nos estudos de BOURGI et al., (2019); PHILLIPS et al., (2020); SAX et al., (2019); YUH et al., (2015) dentre outros. Não há evidência de que pessoas não imunossuprimidas que vivem com HIV, e que fizeram a troca da TARV por esquemas com terapias com DTG, tenham alterações significativas na massa corporal e no IMC.

2.4 Dolutegravir

Conforme demonstrado na figura 1, o DTG é um composto policíclico contendo nitrogênio que possui funcionalidade amida e possui dois centros quirais, proporcionando potencial para estereoisomerismo. Ele é a segunda geração os INI e precursor da terceira geração representado pelos análogos bictegravir e cabotegravir (TAHA; DAS; DAS, 2015)(ZIEGLER et al., 2018).

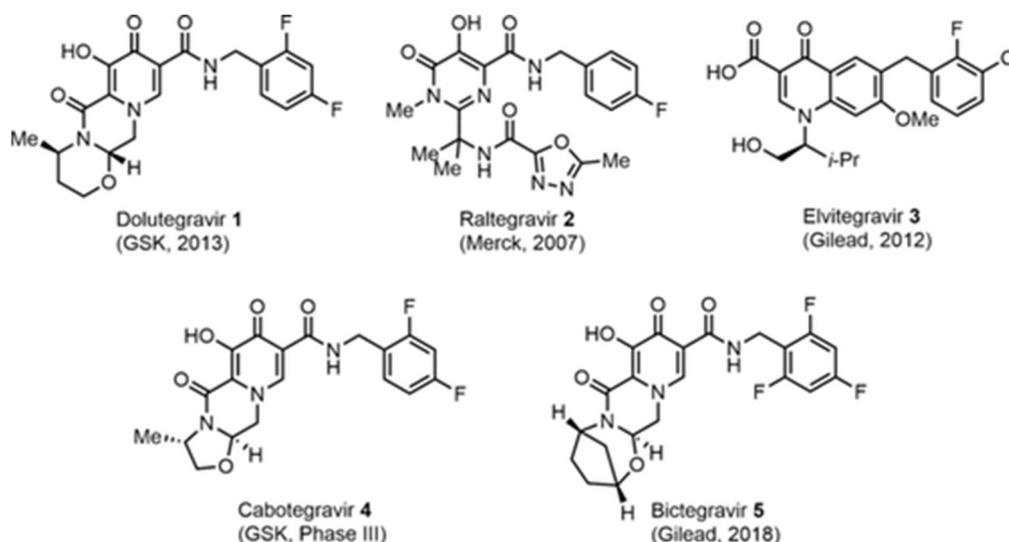


Figura 3: Fórmulas estruturais dos inibidores de transferência de fita da integrase (INSTIs) ou inibidores de integrase (INI)

Desde a aprovação do uso do dolutegravir, em agosto de 2013, pela *U.S. Food and Drug Administration* (U.S. FDA) para o tratamento da infecção pelo HIV-1, houve sucessivas aprovações para seu uso por agências regulatórias em diversos países. No Brasil, ele foi aprovado como terceira linha no tratamento da infecção pelo HIV em outubro de 2015, por meio do relatório 182 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Posteriormente, em setembro de 2016, por meio do relatório 227 da CONITEC foi aprovado como primeira linha. Após sua efetiva

introdução em 2017, vem demonstrando maior efetividade na redução da carga viral quando comparado com outros esquemas farmacoterápicos (PASCOM et al., 2019). Outras características do DTG se destacam e corroboram para ampla difusão de seu uso em todo mundo: a alta barreira genética ao desenvolvimento de resistência pelo vírus, poucos efeitos adversos, boa adesão ao tratamento e baixos índices de descontinuação do tratamento (FERRER et al., 2018; TAHA; DAS; DAS, 2015; VELOSO et al., 2019). Menor taxa de eventos adversos e menor proporção de indivíduos com mais de cinco relatos de reações adversas estão relacionados aos melhores resultados de adesão com o uso de DTG quando comparado a outros esquemas farmacoterápicos (CARDOSO et al., 2019). O uso do DTG ou raltegravir (RAL) para indivíduos sem uso prévio de TARV melhorou a efetividade e tolerabilidade em comparação aos regimes com efavirenz (EFV) (CHAN et al., 2019; VELOSO et al., 2019)

2.5 Eventos adversos e comorbidades relacionadas à TARV com DTG

Apesar dos benefícios na diminuição da carga viral (CV), aumento na quantidade de células T-DC4+, recuperação do peso com consequente melhoria na qualidade de vida e redução dos índices de transmissibilidade, os medicamentos antirretrovirais apresentam inúmeros eventos adversos que podem comprometer o tratamento (MELHUIISH; LEWTHWAITE, 2018; OBRY-ROGUET et al., 2018). O uso de INI pode promover desordens metabólicas relacionadas ao metabolismo da glicose e gordura, com possibilidade de afetar o desenvolvimento fetal, e principalmente efeitos neuropsiquiátricos e ganho de peso (KOLAKOWSKA et al., 2019).

2.5.1 Obesidade

A Organização Mundial da Saúde estabeleceu o Índice de Massa Corporal (IMC) como um índice que utiliza o peso e a altura de uma pessoa para fornecer uma estimativa da gordura corporal em homens e mulheres, com tabelas específicas para ajuste em crianças e adolescentes (COLE et al., 2005; WEIR; JAN, 2019). De acordo com a OMS (2018), o *status* nutricional dos indivíduos foi estabelecido em:

- Abaixo do peso: $IMC < 18,5 \text{ kg} / \text{m}^2$
- Eutrófico: $18,5 \leq IMC < 25 \text{ kg} / \text{m}^2$

- Sobrepeso: $25 \leq \text{IMC} < 30,0 \text{ kg / m}^2$
- Obeso: $\text{IMC} \geq 30,0 \text{ kg / m}^2$

No mundo, dados de 2015 apontavam que 603,7 milhões de adultos eram obesos. Desde 1980, a prevalência de obesidade dobrou em mais de 70 países e tem aumentado, continuamente, na maioria desses. As taxas globais de obesidade (definidas como um IMC $\geq 30 \text{ kg / m}^2$) variam entre 11 e 15%, incluindo pessoas vivendo com HIV e aquelas sem o HIV. Globalmente, quatro milhões de mortes correspondem a óbitos de indivíduos com IMC elevado, sendo que desses, mais de dois terços foram decorrentes de doenças cardiovasculares (AFSHIN et al., 2017), (KIVIMÄKI et al., 2017). Os dados demonstram que um IMC elevado ($\geq 25 \text{ Kg/m}^2$) é fator de risco importante para comorbidades, como doenças cardiovasculares (principalmente doenças cardíacas e acidente vascular cerebral), que foram as principais causas de morte em 2012, diabetes, distúrbios músculo-esqueléticos (especialmente osteoartrite - uma doença degenerativa altamente incapacitante das articulações) e alguns tipos de câncer (incluindo endometrial, mama, ovário, próstata, fígado, vesícula biliar, rim e cólon) (WHO, 2020). Diversos estudos demonstraram a relação entre a pressão arterial (PA) e os índices de obesidade, incluindo o IMC. Em alguns desses estudos, realizados em unidades básicas de saúde, foram relatados que 60-76% dos pacientes com sobrepeso ou obesidade apresentaram hipertensão, definida como $\text{PA} \geq 140/90 \text{ mmHg}$ (HALL et al., 2019). Também em estudos foi demonstrado que o risco do desenvolvimento da hipertensão aumenta com a duração da obesidade (HALL et al., 2019). Além disso, o risco para essas doenças não transmissíveis aumenta, com aumentos no IMC (WHO, 2020). Um dos mecanismos para o desenvolvimento da hipertensão relacionados à obesidade é o aumento na liberação de renina com consequente aumento de angiotensina II que estimula a liberação de aldosterona, um agonista primário do receptor mineralocorticoide no túbulo renal (RM) responsável para reabsorção de sódio. Outro mecanismo é o desenvolvimento de resistência a leptina³, cujo aumento nas concentrações também estimula a liberação de aldosterona (HALL et al., 2019; PAN; GUO; SU, 2014). Na

³ PAN; GUO; SU; (2014) A leptina é um hormônio peptídico que apresenta uma estrutura semelhante a alguns membros da família das citocinas. É produzida principalmente pelos adipócitos, cuja principal função é neutralizar a obesidade.

figura 2 estão representados os prováveis mecanismos para o desenvolvimento da hipertensão devido à obesidade.

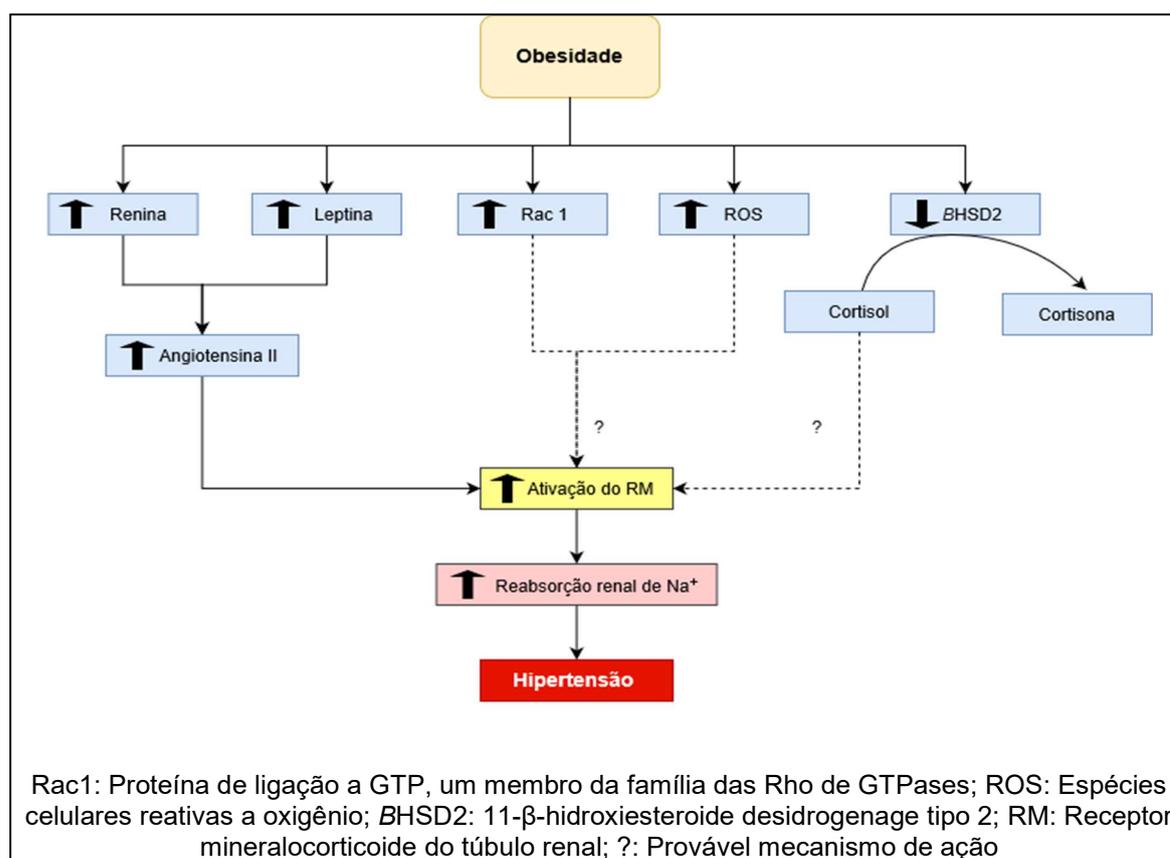


Figura 4: Mecanismos potenciais e consequências da ativação do receptor mineralocorticoide do túbulo renal na obesidade (HALL et al., 2019; PAN; GUO; SU, 2014).

Fatores de risco como diabetes e envelhecimento são fortemente associados a doenças cardiovasculares tanto em pessoas vivendo com HIV quanto naqueles que não vivem (NON; ESCOTA; POWDERLY, 2017). Na figura 3 estão ilustrados o somatório de fatores que contribuem para as doenças cardiovasculares em pessoas vivendo com HIV.

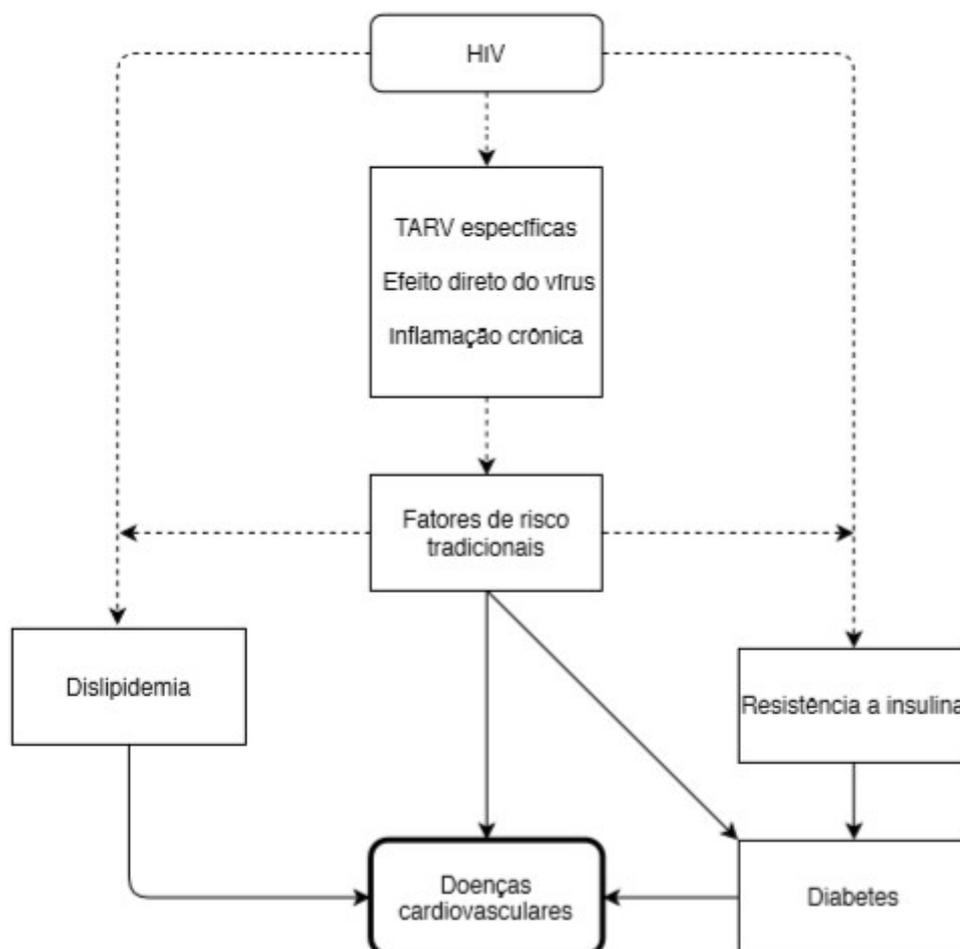


Figura 5: Resultados associados à resistência à insulina e dislipidemia na população infectada pelo HIV. (NON; ESCOTA; POWDERLY, 2017)

Segundo Venter (2019), em um estudo clínico randomizado, foi demonstrado significativo ganho de peso com alterações no índice de massa corpórea (IMC) em indivíduos em uso DTG quando comparados com aqueles em uso de outros esquemas terapêuticos sem o uso de inibidores de integrase. As mulheres tiveram um aumento maior em seu peso corporal em relação aos homens. Diferentes associações contendo emtricitabina (FTC), dolutegravir (DTG) e tenofovir na forma de fumarato de disoproxil ou fumarato de alafenamida mostraram aumento de 3,2 a 6,4 Kg em mulheres contra 3,0 a 4,2 Kg em homens. Em alguns estudos foram demonstradas ainda diferenças significativas em relação à cor da pele. Em 96 semanas de acompanhamento, indivíduos com a cor de pele preta apresentaram aumento significativo em seu peso corporal quando comparados aqueles com a cor de pele branca, , 3,94 Kg e 2,41 Kg, respectivamente (SAX et al., 2019).

As consequências nutricionais nos indivíduos infectados pelo HIV são as deficiências proteico-calóricas com a depleção gordura, massa magra e micronutrientes, relacionadas principalmente à ingestão calórica alterada, lesão intestinal, com má absorção de nutrientes e / ou aumento da demanda metabólica pelas infecções ativas (MANKAL, 2014). Para as pessoas que iniciam a TARV, em virtude da reconstituição imunológica, supressão viral e da redução da morbidade, espera-se que esses indivíduos tenham uma tendência a recuperação do peso (MANKAL, 2014). Para aquelas com baixo peso corporal ($IMC < 18,5 \text{ Kg/m}^2$) ou eutróficos ($IMC 18,5 \leq x < 25,0 \text{ Kg/m}^2$) o ganho de peso pode ser definido como um prognóstico positivo de recuperação da saúde. No entanto, em indivíduos com sobrepeso ($IMC 25 \leq x < 30,0$) ou obeso ($IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$) o aumento da gordura corporal pode elevar o risco de comorbidades cardiovasculares e metabólicas (SAX et al., 2019). Embora o IMC possa apresentar limitações na avaliação do grau de gordura em indivíduos diferentes, ele fornece a medida mais útil em nível populacional de sobrepeso e obesidade, pois é o mesmo para ambos os sexos e para todas as idades de adultos (WHO, 2020).

2.5.2 Alterações cardiovasculares

A principal causa de morte decorrente de complicações associadas à infecção pelo HIV e pelo uso da TARV são as doenças cardiovasculares (FREIBERG et al., 2017). Os distúrbios cardiovasculares relacionados podem ser desencadeados nas pessoas que vivem com HIV de diferentes formas. Uma delas é por meio do uso da TARV, outra é do próprio vírus que promove a hipertrofia das células adiposas, aumento na quantidade de macrófagos, com conseqüente aumento dos mediadores químicos inflamatórios do tecido adiposo, promovendo resistência à insulina, dislipidemia, diabetes, aumento do *stress* oxidativo, conforme esquematizado na figura 4 (LAKE, 2017).

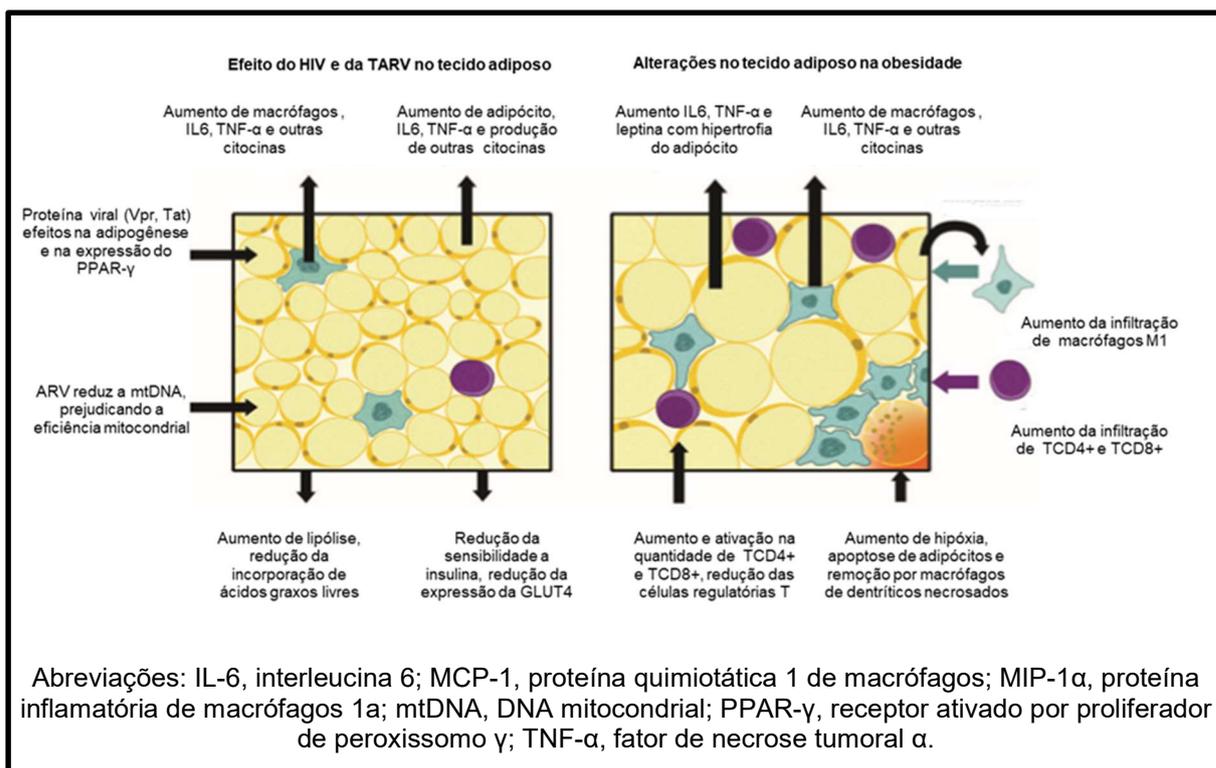


Figura 6: Efeito da infecção pelo HIV, da TARV e da obesidade nos adipócitos. Adaptado de (KOETHE; HULGAN; NISWENDER, 2013).

Embora alguns ARV estejam exacerbando o ganho de peso, a manutenção da supressão virológica contribui para um menor risco de complicações metabólicas, restauração da saúde, redução da inflamação associada ao HIV e eliminação dos efeitos virais diretos, diminuindo potencialmente o risco de doenças cardiovasculares a um nível semelhante àquele da população geral, ilustrado pelas linhas tracejadas da figura 3 (NON; ESCOTA; POWDERLY, 2017).

2.5.3 Alterações neurológicas

Os efeitos adversos neuropsiquiátricos relacionados ao uso do DTG são raros, porém, são as principais causas de descontinuação da TARV. Em estudos recentes de coorte foram demonstradas taxas de descontinuação superiores aquelas observadas nos ensaios clínicos randomizados (ELZI et al., 2017). As reações mais prevalentes são a cefaleia, insônia, distúrbios do sono, tontura, ansiedade, parestesia, dores musculares, dificuldade de concentração e depressão. No entanto, são consideradas de leve intensidade e reversíveis com a descontinuação do DTG (HOFFMANN; LLIBRE, 2019).

No caso da depressão, quando diagnosticada como um transtorno depressivo maior, torna-se uma preocupação importante para a saúde pública. Geralmente, ela pode

estar acompanhada de outras comorbidades, como a obesidade, doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2. Há evidências epidemiológicas que associam a depressão e a obesidade, as quais se interagem reciprocamente (LUPPINO, 2010), (XU; ANDERSON; LURIE-BECK, 2011).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar longitudinalmente as alterações no índice de massa corpórea (IMC) entre pessoas vivendo com HIV (PVHIV) após o início ou modificação da TARV para regime terapêutico com dolutegravir (DTG) e seus fatores associados.

3.2 Objetivos específicos

- i) Descrever as características sociodemográficas e clínicas dos indivíduos e aquelas relacionadas à farmacoterapia.
- ii) Mensurar as alterações no IMC de indivíduos que vivem com HIV, em uso inicial ou após modificação do regime terapêutico com DTG.
- iii) Avaliar os fatores associados às alterações no IMC em indivíduos em uso inicial ou após modificação do regime terapêutico com DTG.

4 MÉTODO

4.1 Delineamento e local do estudo

Esse estudo integra o Projeto ECOART (Efetividade da terapia antirretroviral em pessoas vivendo com HIV, HIV/tuberculose, HIV/hanseníase ou HIV/ leishmaniose visceral) cuja linha de pesquisa engloba diversos estudos relacionados à terapia antirretroviral (TARV) e HIV/AIDS, como comorbidades, adesão, problemas relacionados ao uso de medicamentos, a plenitude da saúde das PVHIV, compreendendo saúde como um conceito amplo que não envolve apenas a ausência de doença.

O estudo foi desenvolvido no Centro de Testagem e Aconselhamento Sagrada Família (CTA/SF), um centro de referência da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte (MG) no atendimento à população em geral para a realização de testes de diagnóstico rápido e laboratorial da infecção pelo HIV e outras doenças sexualmente transmissíveis, além de acompanhamento e tratamento das PVHIV vinculadas a esse serviço.

O delineamento se caracterizou por uma coorte retrospectiva e prospectiva na qual foi avaliada como desfecho principal a alteração no índice de massa corpórea (IMC) das pessoas que vivem com HIV. Para definição do ponto zero na aferição do peso inicial e da pressão arterial foram utilizados dados dos registros dos prontuários clínicos no início do uso do dolutegravir (DTG), ou no momento da troca de regime terapêutico. Foram também coletados dados subsequentes após o uso do DTG. O Sistema Logístico de Medicamentos (SICLOM) e o Sistema de Controle de Exames Laboratoriais (SISCEL) foram utilizados para coleta de dados referentes à contagem de células TCD4+, carga viral, data de nascimento, autodefinição étnica, sexo, estado civil e escolaridade. Nas Figuras 7 e 8 estão apresentados os desenhos esquemáticos do delineamento do estudo.

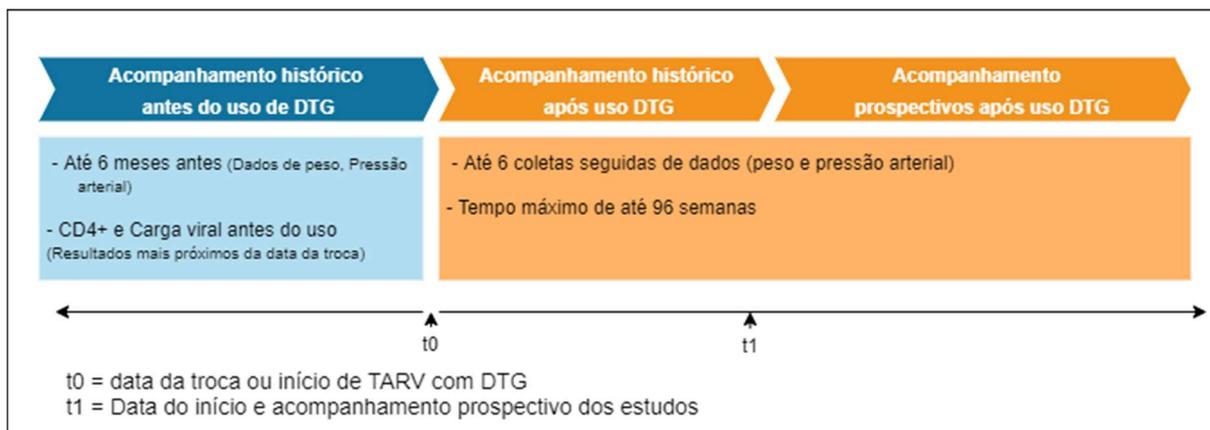
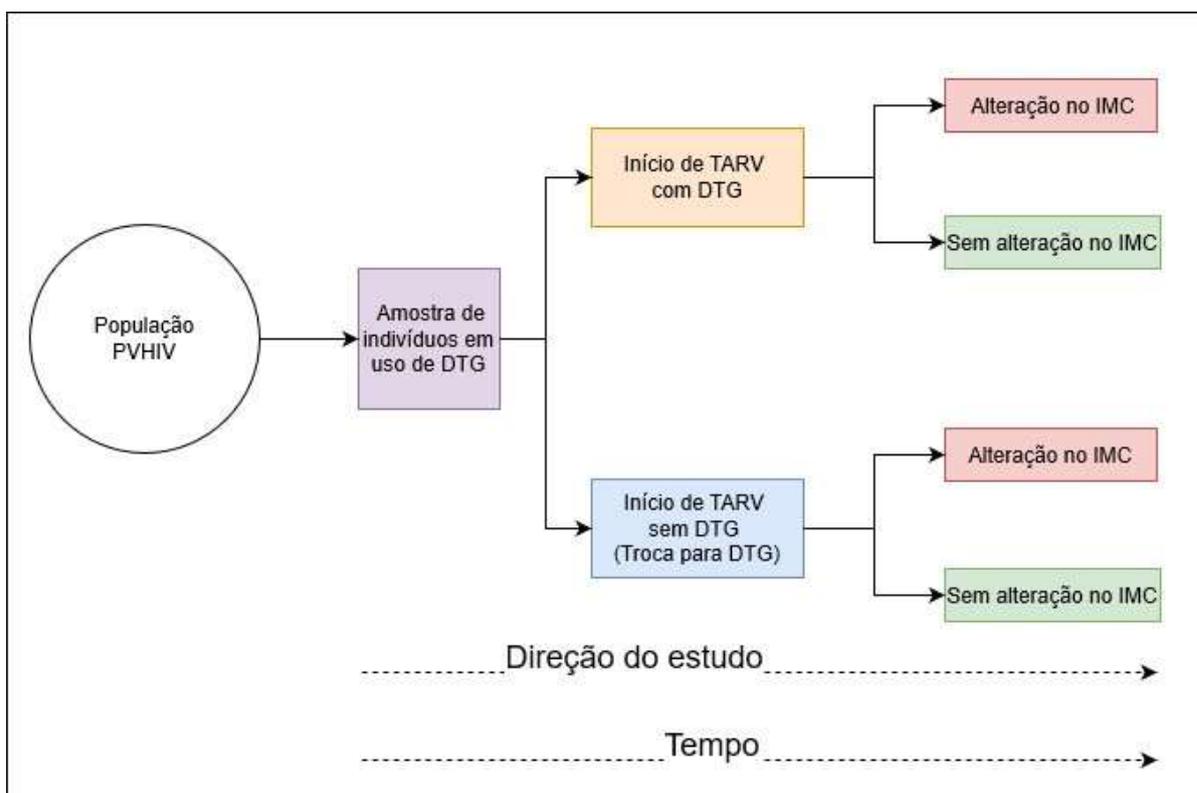


Figura 7: Delineamento do estudo de coorte histórico e prospectivo de adultos que usam DTG na TARV no início da terapia ou após a troca de regime terapêutico, CTA/SF - Belo Horizonte (MG).



PVHIV: Pessoas vivendo com HIV; DTG: Dolutegravir; TARV: Terapia antirretroviral; IMC: Índice de Massa Corpórea

Figura 8: Esquema do estudo de coorte em indivíduos em uso de DTG para avaliação das alterações no IMC.

Para os dados iniciais foram considerados válidos os pesos registrados no prontuário clínico até seis meses antes do início do uso de DTG, sejam eles para indivíduos iniciando a TARV ou para aqueles que realizaram a troca da TARV com inclusão do DTG. Concomitantemente, foram coletados dados de pressão arterial, altura, carga

viral e contagem de linfócitos TCD4+ atribuída aos indivíduos na data mais próxima antes do início do uso do DTG. A idade dos indivíduos foi obtida a partir da data de nascimento cadastrada no SICLOM. Após o início do uso de DTG foram coletados seis dados sequenciais de peso e pressão arterial disponíveis nos prontuários clínicos que foram registrados durante as consultas médicas, farmacêuticas ou ainda no momento da dispensação dos medicamentos aos indivíduos, perfazendo no máximo 96 semanas de coleta de dados.

4.2 Variáveis

4.2.1 Variável dependente

- Índice de massa corpórea (IMC)

O IMC de cada indivíduo foi estabelecido dividindo a massa corpórea em quilograma (Kg) pelo quadrado da altura em metros (m). O período máximo para avaliação das alterações no IMC dos indivíduos foi de 96 semanas, agrupados em cinco períodos distintos: inicial (t_0) 1 a 24 (t_1); 25 a 48 (t_2); 49 a 72 (t_3) e 73 a 96 (t_4) semanas. Os dados de IMC foram categorizados em baixo peso ($< 18,5 \text{ Kg/m}^2$) eutrófico ($18,5 \leq x < 25,0 \text{ Kg/m}^2$) sobrepeso ($25 \leq x < 30,0$) e obeso ($\geq 30 \text{ Kg/m}^2$) conforme o estado nutricional de adultos preconizados pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 2004).

4.2.2 Variáveis independentes

As variáveis independentes foram características sociodemográficas (sexo, idade, cor da pele, escolaridade, estado civil), clínicas (peso, pressão arterial, *status* imunológico (TCD4+), carga viral) e aquelas relativas à farmacoterapia (esquema farmacoterápico inicial com dolutegravir (DTG), esquema farmacoterápico inicial sem DTG) e o tempo de uso.

4.2.2.1 Variáveis sociodemográficas

As variáveis sociodemográficas foram obtidas no SICLOM, mantendo-se a categorização apresentada nesse sistema, sendo essas: sexo (masculino ou

feminino), idade em anos, determinada por meio da subtração da data de início do uso de DTG em relação à data de nascimento, e categorizada em faixas etárias, escolaridade em relação ao tempo de estudo em anos (0 a 3; 4 a 7; 8 a 11; 12 ou mais anos), cor da pele (branca; parda; preta; outras/não informada) e situação conjugal (com cônjuge; sem cônjuge; não informado).

4.2.2.2 Variáveis clínicas

Relacionadas ao *status* imunológico, os indivíduos foram categorizados em imunossuprimidos e não imunossuprimidos. Definiu-se como imunossuprimidos aqueles indivíduos nos quais a contagem de linfócitos TCD4⁺ apresentou resultado menor que 200 cel/mm³ e, não imunossuprimidos aqueles cujo valor foi maior que 200 cel/mm³. A carga viral (CV) foi estabelecida em duas categorias: indivíduos com valores menores que 50 cópias/μL ou indetectável, as quais corroboram com a classificação de não-imunossupressão dos indivíduos (MELHUIISH; LEWTHWAITE, 2018) e maiores que 50 cópias/μL, estabelecidas na data de início do uso de DTG.

Para a definição de hipertensão arterial foi utilizada a categorização de hipertensos quando os indivíduos apresentavam valores de pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg, normotensos quando os valores da pressão arterial sistólica foram < 140 mmHg e a pressão arterial diastólica < 90 mmHg. (MARTIN; TOLEDO, 2017). Não foi considerado o quadro de pré-hipertensão uma vez que não há consenso mundial sobre o tema.

Em relação ao regime farmacoterapêutico foi adotada a categorização de indivíduos em dois grupos a saber: i) indivíduos que iniciaram a TARV com esquemas contendo DTG; ii) indivíduos que iniciaram a TARV com esquemas sem DTG, mas que fizeram a troca por esquemas contendo DTG, ou seja, uso de DTG após troca de esquema.

4.3 População, critérios de elegibilidade e exclusão

Foram incluídos no estudo todos os indivíduos cadastrados para o atendimento no CTA/SF, com 18 anos ou mais de idade, que iniciaram a TARV com DTG ou que passaram a fazer uso de DTG por meio de troca na TARV.

Foram excluídos os indivíduos que:

- não possuíam registro de peso, altura, contagem de linfócitos TCD4+ ou carga viral antes da data de início de uso do DTG;
 - com registros de peso corporal superiores ao período de seis meses antes da troca da TARV para regimes com DTG;
 - não iniciaram o acompanhamento e tratamento no CTA/SF;
 - não realizaram acompanhamento clínico na unidade de serviço;
 - fizeram uso de profilaxia pós exposição antes do uso de DTG;
 - se submeteram a cirurgia bariátrica durante o período observacional;
 - mulheres grávidas ou que ficaram grávidas durante o período da pesquisa.

4.4 Análise estatística

Para a análise descritiva foram estabelecidas as medidas de tendência central para a variável idade e distribuição de frequências para as demais variáveis sociodemográficas e clínicas com intervalo de confiança de 95% (IC 95%), relacionadas ao esquema farmacoterápico inicial. A uniformidade dos grupos, uso inicial de DTG ou uso de DTG após a troca de esquema foram comparados por meio do teste Qui-quadrado de Pearson.

A distribuição dos dados foi avaliada por meio do teste de Shapiro-Wilk. Nas análises univariadas, referentes ao esquema inicial da TARV (início ou troca para esquemas com DTG), *status* imunológico (TCD4+ e carga viral) e sexo, foi realizado teste de Wilcoxon para avaliar a variação do IMC em cada período estabelecido. Nas análises multivariadas, por meio do modelo de equações de estimações generalizadas (GEE), realizou-se avaliações entre a variação do IMC inicial (t_0) e nos períodos subsequentes estabelecidos em intervalos semanais de 1-24(t_1), 25-48(t_2), 49-72(t_3) e 73-96(t_4) sendo considerados idade, faixa etária, sexo, cor da pele, anos de estudo, estado conjugal, TARV, *status* imunológico, nutricional e pressórico. Análises de multicolinearidade foram realizadas nos modelos por meio do fator de inflamação da variância (VIF). No ajuste ao modelo, primeiramente foi utilizado teste de Wald para estabelecer as variáveis que apresentaram significância estatística menor que 20%. Posteriormente, somente as variáveis que apresentaram significância estatística menor que 5% foram consideradas no modelo final.

O modelo GEE, criado por Liang e Zeger em 1986⁴, (citado por HALEKOH; HØJSGAARD; YAN, 2006), é um método geral para analisar dados coletados longitudinalmente em clusters avaliando efeitos principais e interações. Esse modelo aceita vários tipos de variáveis dependentes tais como contínua, discreta, binária e ordinal, é mais robusto e aceita tabelas com dados incompletos (*missing data*), aceita ainda diversos tipos de distribuição dos dados tais como a linear, *gamma*, *poisson*, binomial e *tweedie* e pode-se trabalhar com amostras pequenas ou grandes. O modelo também não requer pressuposto de normalidade (DA SILVA; COLOSIMO; DEMARQUI, 2015; HALEKOH; HØJSGAARD; YAN, 2006; HUBBARD et al., 2010; SANTOS PINTO GUIMARÃES; NAOMI HIRAKATA; ALEGRE, 2012).

Foram avaliadas as alterações do IMC ocorridas, ao longo do tempo, nos diferentes grupos (em uso inicial de DTG ou em uso após a troca por esquemas com a DTG), e a interação entre os fatores (grupos e momentos). Utilizou-se uma matriz de covariância autorregressiva de primeira ordem para verificação da relação dos efeitos. Para avaliar a matriz de covariância mais adequada ao modelo, foi utilizado o critério de quase-verossimilhança no modelo de independência corrigido (QIC), que é uma modificação do critério de informação de Akaike (AIC) para a análise do GEE. Quanto menor o QIC, melhor o ajuste do modelo (CUI, 2007). Todas as análises foram realizadas com o software R versão 4.0.2. Todos os resultados com p-valor menor que 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

4.5 Procedimentos éticos

O estudo foi conduzido de acordo com a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde. Todos os dados coletados foram mantidos em sigilo e possíveis identificações dos indivíduos e profissionais de saúde envolvidos foram preservadas.

Para realização da pesquisa, foi obtido à aprovação do Comitê de Ética de Pesquisa da UFMG (CAAE-31192914.3.0000.5149) e do serviço de especializado de saúde da prefeitura de Belo Horizonte participante CTA/SF (CAAE-31192914.3.3002.5140). Não houve assinatura do Termo de Consentimento livre e esclarecido, uma vez que

⁴ Liang KY, Zeger S (1986). "Longitudinal Data Analysis Using Generalized Linear Models." *Biometrika*, 73(1), 13–22.

trabalhamos com dados secundários provenientes dos protocolos clínicos e resultados dos sistemas de monitoramento (SICLOM e SISCEL) sem qualquer intervenção ou questionamento junto aos indivíduos.

5 RESULTADOS

5.1 Participantes

Foram identificados 1.007 indivíduos maiores de 18 anos atendidos pelo CTA/SF que faziam uso de DTG em outubro/2019 (t_1). Desses, 614 cumpriam os demais critérios de elegibilidade para o estudo. Conforme demonstrado na figura 9, a maioria das exclusões foram relacionadas a ausência de dados no prontuário clínico (191 indivíduos) e devido ao não acompanhamento clínico na unidade de serviço delimitada no estudo (151 indivíduos). Na consulta ao SISCEL, 57 indivíduos não apresentaram resultados de contagem de células TCD4+ ou carga viral antes do início do uso de DTG. Foram ainda excluídos seis indivíduos cujo registro do peso antes do uso de DTG era superior a 24 semanas, quatro por abandono de tratamento, três devido a alteração na TARV, um que fez uso de PEP por um mês e um que realizou cirurgia bariátrica. A coleta de dados referente ao acompanhamento do peso foi realizada até 31 de março de 2020.

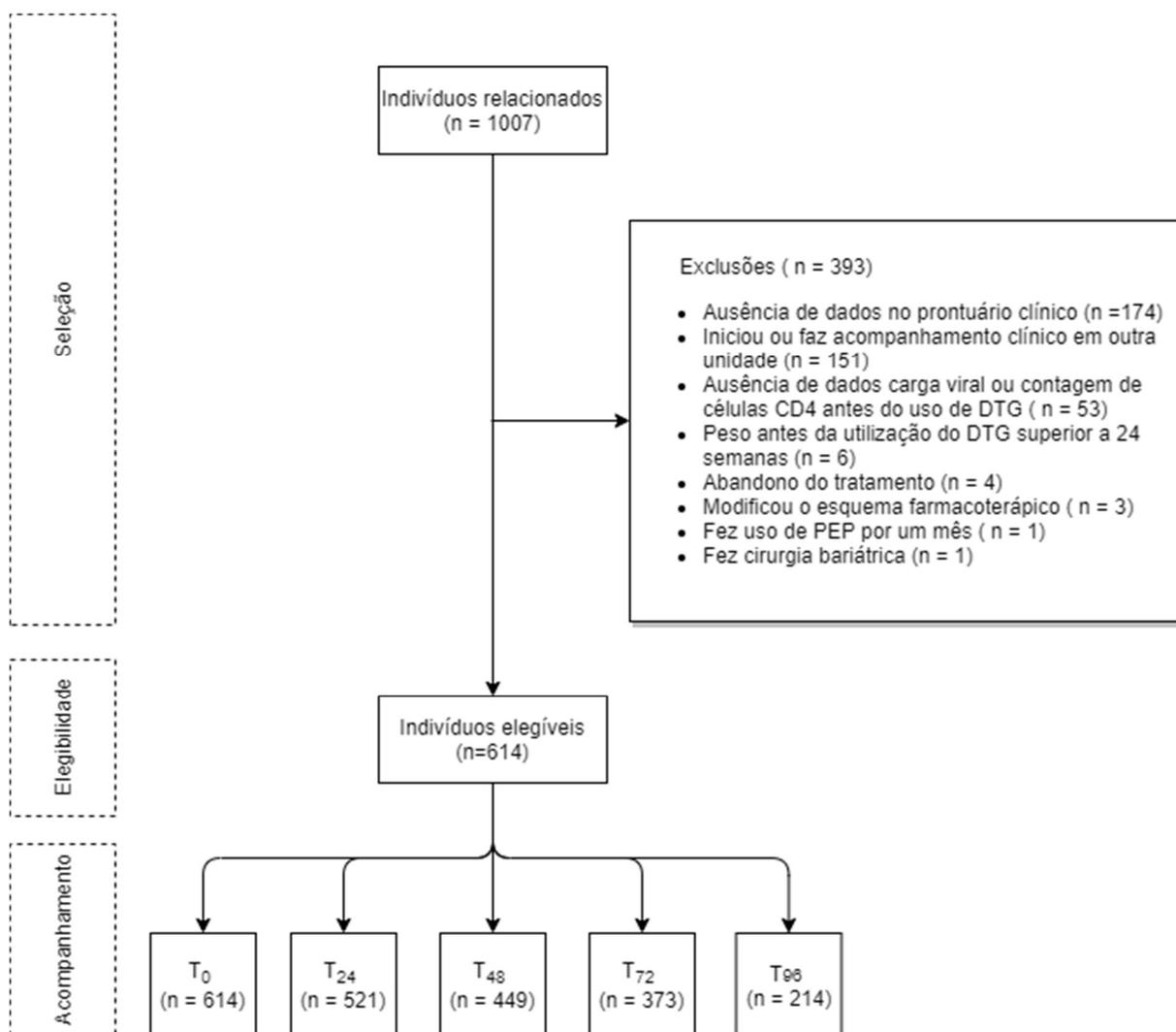


Figura 9: Diagrama de inclusões e exclusões dos indivíduos no estudo. DTG: dolutegravir; PEP: profilaxia pós exposição; T = tempo em semanas.

5.2 Características sociodemográficas e clínicas

Dos 614 indivíduos incluídos no estudo, 52,3% (n=321) iniciaram a TARV com DTG, tendo como esquema farmacoterápico a associação de DTG + TDF/3TC e 47,7% (n=293) com outro esquema sem DTG, com o uso predominante da associação de EFV/TDF/3TC (26,1%). A média de idade foi 38,4 anos (DP = 12,5), com predominância da faixa etária de 21 a 40 anos (61,3%). A maioria dos indivíduos era do sexo masculino (85,8%) e com cor de pele parda (45,8%). Em relação à situação conjugal, a maioria eram solteiros, viúvos ou separados (77,7%), e 44,1% possuíam 12 anos ou mais de escolaridade.

Nas características clínicas, 86,2% dos indivíduos apresentaram contagem de linfócitos TCD4+ maior ou igual a 200 células/mm³ e 54,6 % carga viral maior ou igual

a 50 cópias/mL. A maioria se apresentava normotensos (79,0%) além de estarem dentro dos padrões normais de nutrição, avaliados pelo IMC, perfazendo 54,6% dos indivíduos.

Foram encontradas diferenças significativas na composição dos grupos segundo a idade, faixa etária, sexo, estado civil, escolaridade, *status* nutricional, contagem de linfócitos TCD4+ e carga viral. Somente nas variáveis relacionadas a cor da pele e *status* pressórico não foram verificadas diferenças significativas em sua composição. (Tabela 1).

Tabela 1: Características basais das pessoas vivendo com HIV (PVHIV), acompanhadas em um serviço de referência em Belo Horizonte, em uso inicial de dolutegravir (DTG) ou após troca para esquemas contendo DTG (n=614) (Continua)

	População total (N = 614) n (%)	PVHIV em uso de TARV com DTG		p-valor
		Após troca para DTG (N = 293) n (%)	Em uso inicial de DTG (N = 321) n (%)	
Idade*				< 0,001
Média	38,4 (12,5)	43,8 (12,1)	33,4 (10,6)	
Mediana	35,7 (28,3-46,7)	42,1 (34,7-52,6)	30,2 (25,8-38,1)	
Faixa etária				< 0,001
18-20	11 (1,8)	0 (0)	11 (3,4)	
21-30	197 (32,1)	44 (15)	153 (47,7)	
31-40	179 (29,2)	90 (30,7)	89 (27,7)	
41-50	113 (18,4)	72 (24,6)	41 (12,8)	
51-60	74 (12,1)	58 (19,8)	16 (5)	
61-70	33 (5,4)	23 (7,8)	10 (3,1)	
71-80	6 (1)	5 (1,7)	1 (0,3)	
81-90	1 (0,2)	1 (0,3)	0 (0)	
Sexo				< 0,001
Feminino	87 (14,2)	64 (21,8)	23 (7,2)	
Masculino	527 (85,8)	229 (78,2)	298 (92,8)	
Cor da pele				0,088
Branca	229 (37,3)	115 (39,2)	114 (35,5)	
Parda	281 (45,8)	121 (41,3)	160 (49,8)	
Preta	62 (10,1)	31 (10,6)	31 (9,7)	
Não informada / outros	42 (6,8)	26 (8,9)	16 (5)	
Situação conjugal				< 0,001
Com cônjuge	68 (11,1)	38 (13)	30 (9,3)	
Sem cônjuge	477 (77,7)	205 (70)	272 (84,7)	
Não Informado	69 (11,2)	50 (17,1)	19 (5,9)	

	População total (N = 614) n (%)	PVHIV em uso de TARV com DTG		p-valor
		Após troca para DTG (N = 293) n (%)	Em uso inicial de DTG (N = 321) n (%)	
Anos de estudo				< 0,001
1 a 3 anos	13 (2,1)	11 (3,8)	2 (0,6)	
4 a 7 anos	46 (7,5)	30 (10,2)	16 (5)	
8 a 11 anos	188 (30,6)	92 (31,4)	96 (29,9)	
12 e mais anos	271 (44,1)	106 (36,2)	165 (51,4)	
Não informada	96 (15,6)	54 (18,4)	42 (13,1)	
Status nutricional (IMC)				0,005
Baixo peso	42 (6,8)	13 (4,4)	29 (9)	
Eutrófico	335 (54,6)	149 (50,9)	186 (57,9)	
Sobrepeso	179 (29,2)	95 (32,4)	84 (26,2)	
Obeso	58 (9,4)	36 (12,3)	22 (6,9)	
Status pressórico				0,544
Hipertenso	129 (21)	58 (19,8)	71 (22,1)	
Normotenso	485 (79)	235 (80,2)	250 (77,9)	
TARV				< 0,001
DTG+TDF+3TC	321 (52,3)	0 (0)	321 (100)	
EFV+TDF+3TC	160 (26,1)	160 (54,6)	0 (0)	
RAL + Outros	30 (4,9)	30 (10,2)	0 (0)	
Outras	103 (16,8)	103 (35,2)	0 (0)	
Células TCD4+				< 0,001
< 200 cel/ μ L	85 (13,8)	9 (3,1)	76 (23,7)	
\geq 200 cel/ μ L	529 (86,2)	284 (96,9)	245 (76,3)	
Carga viral (RNA-HIV-1)				< 0,001
< 50 cópias/mL	279 (45,4)	273 (93,2)	6 (1,9)	
\geq 50 cópias/mL	335 (54,6)	20 (6,8)	315 (98,1)	

* Idade: Média (DP); Mediana (Intervalo interquartilico)

TARV: Terapia antirretroviral; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; RAL: Raltegravir; 3TC: Lamivudina; IMC: Índice de massa corpórea

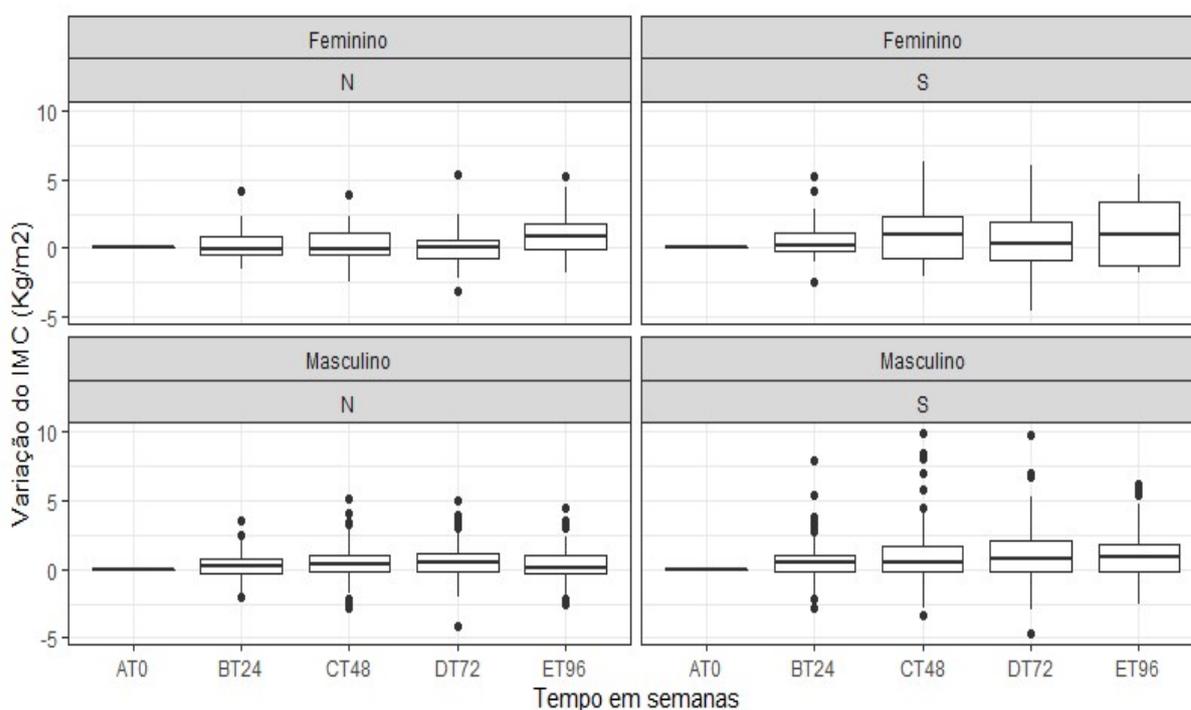
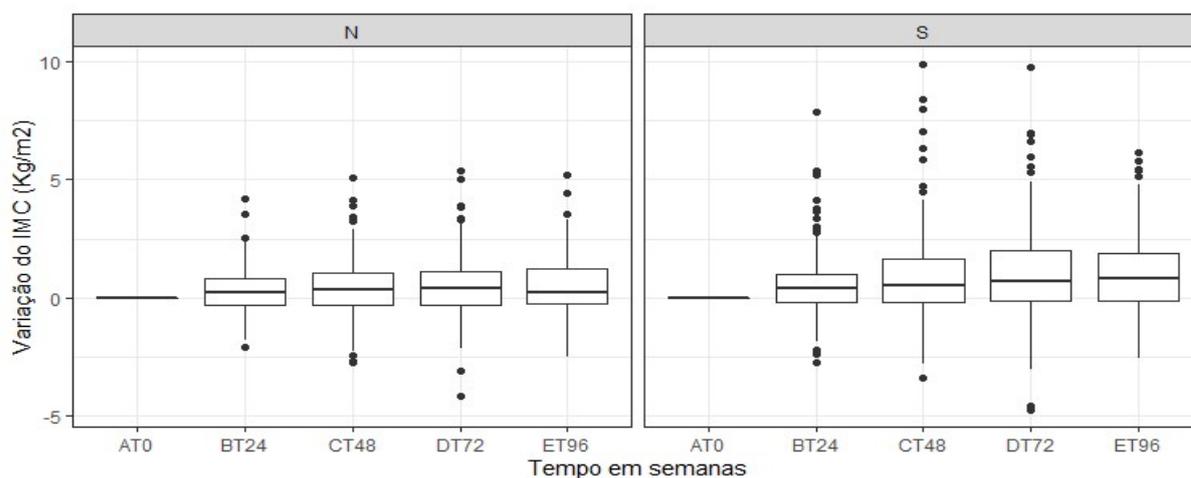
5.3 Alterações no índice de massa corpórea (IMC)

A variação do IMC (ΔIMC) foi estabelecida por meio da diferença entre o valor do IMC obtido no tempo avaliado (IMC_{tn}) subtraído do valor inicial do IMC (IMC_{t0}), conforme fórmula 1:

$$\Delta IMC = IMC_{tn} - IMC_{t0}$$

Os tempos foram codificados em AT0 como tempo zero, BT24 como período entre uma e 24 semanas, CT48 como período entre 25 e 48 semanas, DT72 com período entre 49 e 72 semanas e ET96 como o período entre 73 e 96 semanas.

Foi verificado maior variabilidade da distribuição da variação do IMC no grupo de indivíduos que iniciaram a TARV com esquemas com DTG. Essa variabilidade se manteve em ambos os sexos, demonstrados por meio dos boxplots nas figuras 10 e 11.



Em relação ao *status* nutricional utilizando-se o IMC e considerando-se a classificação da OMS foi observado, em 48 semanas, uma diminuição percentual de indivíduos eutróficos e com baixo peso tanto no grupo de indivíduos que iniciam a TARV em esquemas com DTG quanto naqueles que iniciaram com outros esquemas e fizeram a troca para esquemas com DTG. Consequentemente houve aumento nos percentuais de indivíduos com sobrepeso e obeso ao final dos períodos analisados, em ambos os grupos. No período de 96 semanas, também foi observada migração de indivíduos que iniciaram a TARV com sobrepeso para classe dos obesos nos dois grupos avaliados. Nas figuras 12 e 13 estão demonstradas essas observações.

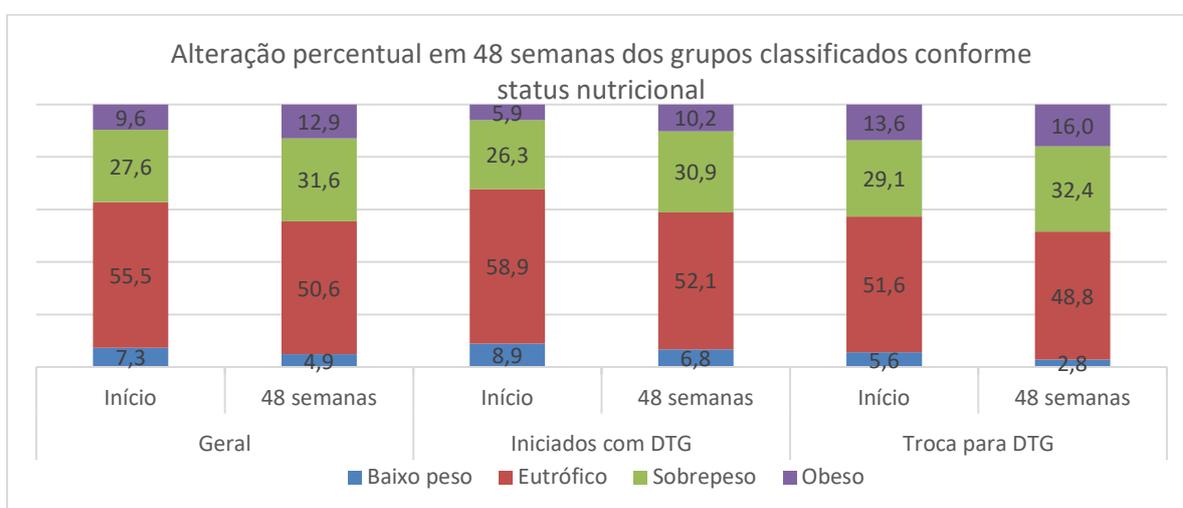


Figura 12: Alterações percentuais no *Status* nutricional de PVHIV em 48 semanas de acompanhamento em um centro de referência em Belo Horizonte, em uso inicial de DTG (n=236) ou após a troca para esquemas contendo DTG (n=213)

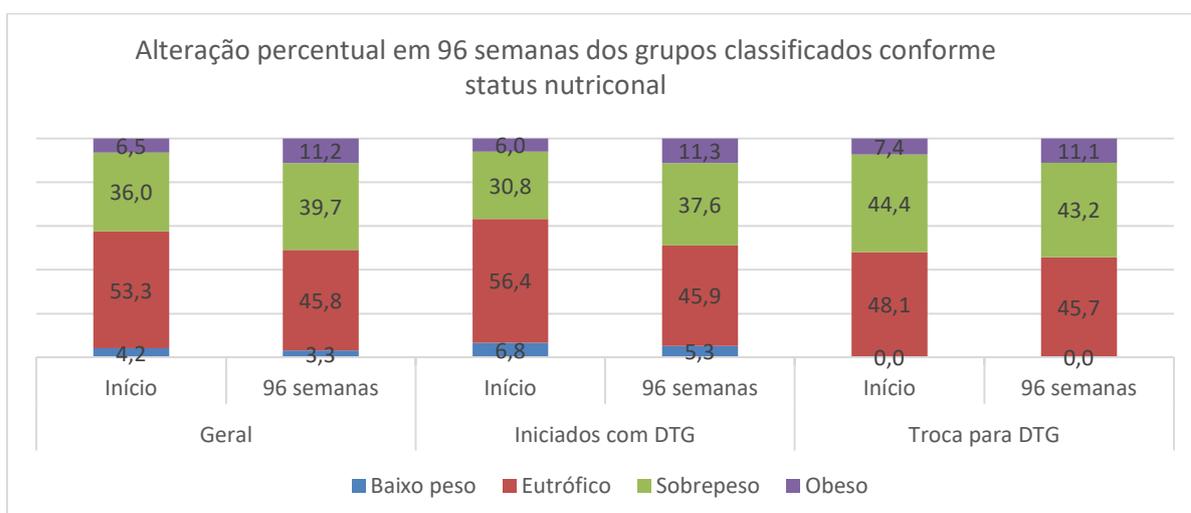


Figura 13: Alterações percentuais no *Status* nutricional de PVHIV em 96 semanas de acompanhamento em um centro de referência em Belo Horizonte, em uso inicial de DTG (n=133) ou após a troca para esquemas contendo DTG (n=81)

5.4 Análises univariadas

No geral, conforme demonstrado na tabela 2 e figura 15, indivíduos que iniciaram a TARV com DTG apresentaram aumento no IMC significativamente maior em relação aos indivíduos que iniciaram com outros esquemas e que fizeram a troca para DTG (p -valor $< 0,05$) em todos os períodos analisados. No período da semana 96, o ganho no IMC foi de 1,02 Kg/m² para os indivíduos em uso inicial DTG e de 0,56 Kg/m² para o grupo que realizou a troca da TARV para esquemas contendo DTG. O mesmo foi observado para os indivíduos imunossuprimidos (TCD4+ < 200 cel/ μ L) que, independentemente do esquema farmacoterápico, alteraram em maior magnitude o IMC quando comparados com os não imunossuprimidos (TCD4+ ≥ 200 cel/ μ L) (P -valor $\leq 0,001$). Esse comportamento da alteração no IMC em indivíduos imunossuprimidos e com carga viral detectável (≥ 50 cópias/mL) foi semelhante aos indivíduos que iniciam a TARV com DTG. Em média, em 96 semanas indivíduos imunossuprimidos tiveram ganho de 1,76 Kg/m² no IMC. Ainda avaliando o *status* imunológico e carga viral, essa relação de ganho de IMC se mantém para homens que iniciaram a TARV em uso de DTG. Houve aumento significativo (p -valor $< 0,001$) quando comparados com os não imunossuprimidos (TCD4+ ≥ 200 cel/ μ L), conforme demonstrado na figura 15. Embora também se observe um aumento no IMC para mulheres que iniciaram a TARV em uso de DTG em relação as que realizaram a troca para DTG, não foi evidenciado uma diferença estatisticamente significativa (p -valor $> 0,05$), figura 18.

Na avaliação da distribuição da variação IMC em função da idade foi observada uma ampla distribuição sem correlação entre as variáveis (Correlação de Spearman $r = 0,0322$), conforme figura 14.

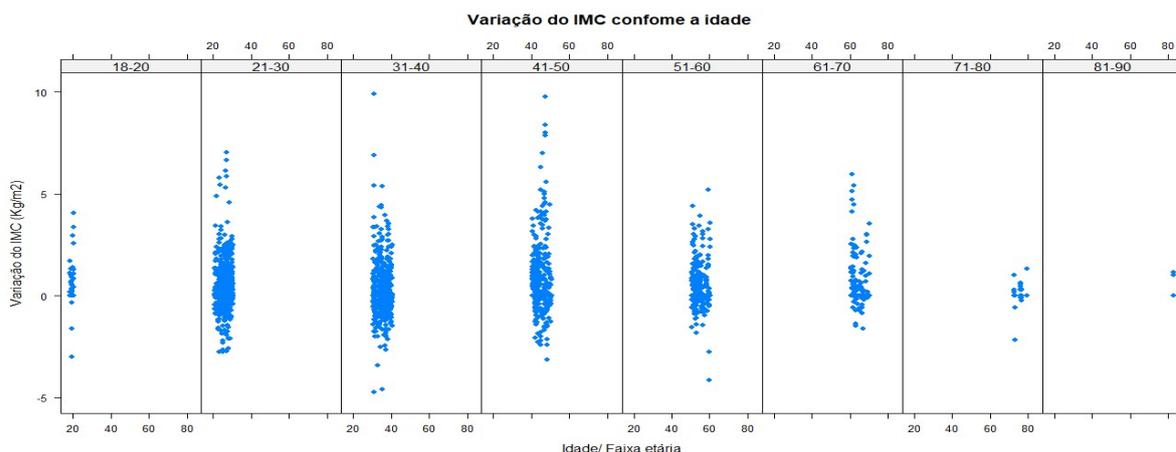


Figura 14: Distribuição da variação do IMC (Kg/m²) em função da idade e faixas etárias de 614 PVHIV em uso de DTG em um centro de referência em Belo Horizonte.

Tabela 2: Análise univariada das alterações do IMC nos períodos estabelecidos conforme esquema farmacoterápico

Em uso de dolutegravir Média (DP)			
Período (Semanas)	uso inicial	uso após troca	p-valor
24	0,53 (1,24)	0,26 (0,86)	0,0209
48	0,88 (1,76)	0,39 (1,19)	0,0061
72	0,98 (1,88)	0,43 (1,33)	0,0027
96	1,02 (1,70)	0,56 (1,48)	0,0301

Tabela 3: Análise univariada das alterações do IMC nos períodos estabelecidos conforme *status* imunológico e carga viral

Período (Semanas)	Status Imunológico (Linfócitos TCD4+) Média (DP)			Carga viral Média (DP)		
	< 200 cel/ μ L	\geq 200 cel/ μ L	p-valor	< 50 cópias/mL	\geq 50 cópias/ml	p-valor
24	1,31 (1,66)	0,25 (0,88)	< 0,001	0,28 (0,88)	0,50 (1,22)	0,0717
48	1,86 (2,34)	0,41 (1,19)	< 0,001	0,37 (1,13)	0,87 (1,76)	0,0078
72	2,06 (2,38)	0,49 (1,39)	< 0,001	0,36 (1,28)	1,00 (1,87)	< 0,001
96	1,76 (1,99)	0,68 (1,50)	0,0017	0,43 (1,35)	1,07 (1,72)	0,0049

Nota-se por meio da figura 15, que em ambas as situações, início ou troca para DTG há um incremento no IMC dos indivíduos, porém, é possível verificar que indivíduos em uso inicial de DTG, além de um maior incremento no IMC também apresentam maior velocidade no incremento do IMC, visualizado pelo acentuado ângulo da curva.

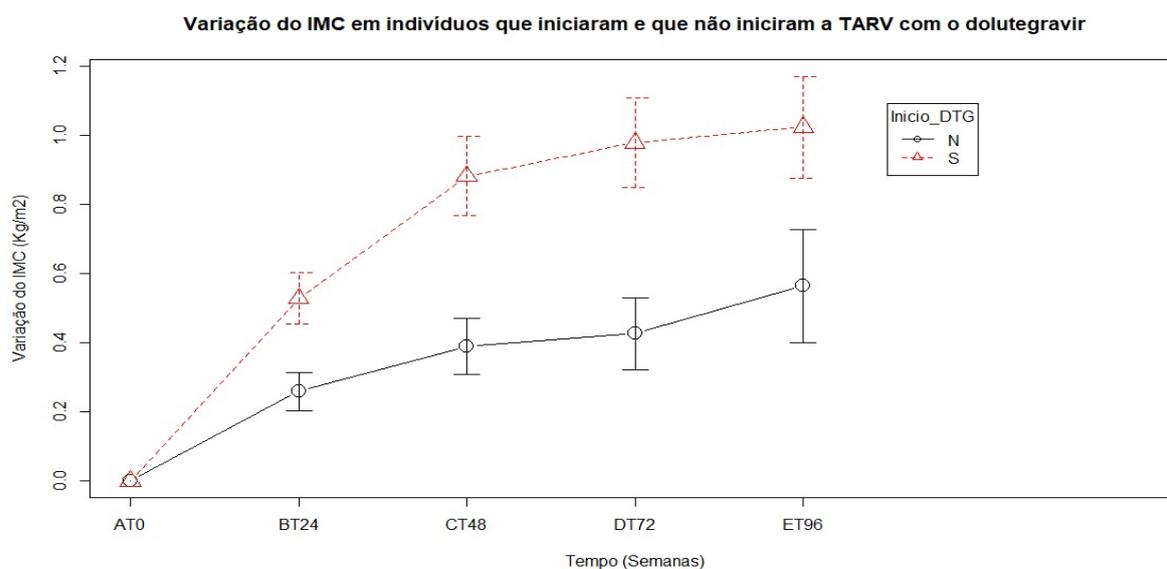


Figura 15: Gráfico de médias e erros padrão da variação do IMC entre PVHIV em uso inicial de DTG (n=321) e em uso após a troca para esquemas contendo DTG (n=293) em um centro de referência em Belo Horizonte.

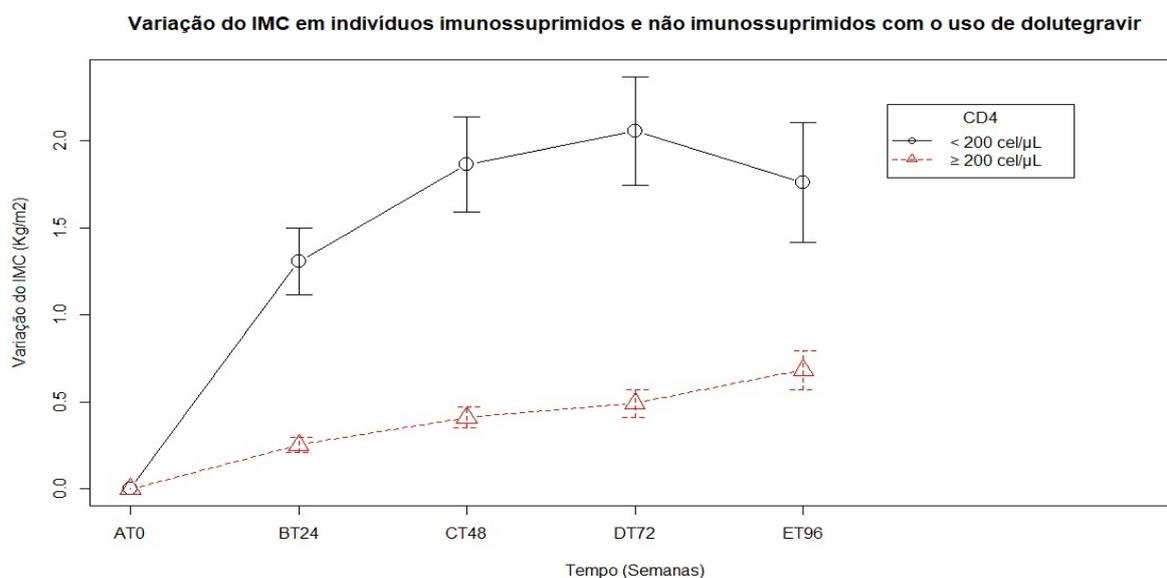


Figura 16: Gráfico de médias e erros padrão da variação do IMC entre PVHIV imunossuprimidas (n=85) e não imunossuprimidas (n=529) que fizeram uso de DTG em um centro de referência de Belo Horizonte. Legenda = CD4: Linfócitos do tipo TCD4+

Varição do IMC em indivíduos do sexo masculino imunossuprimidos e não imunossuprimidos com o uso do dolutegravir

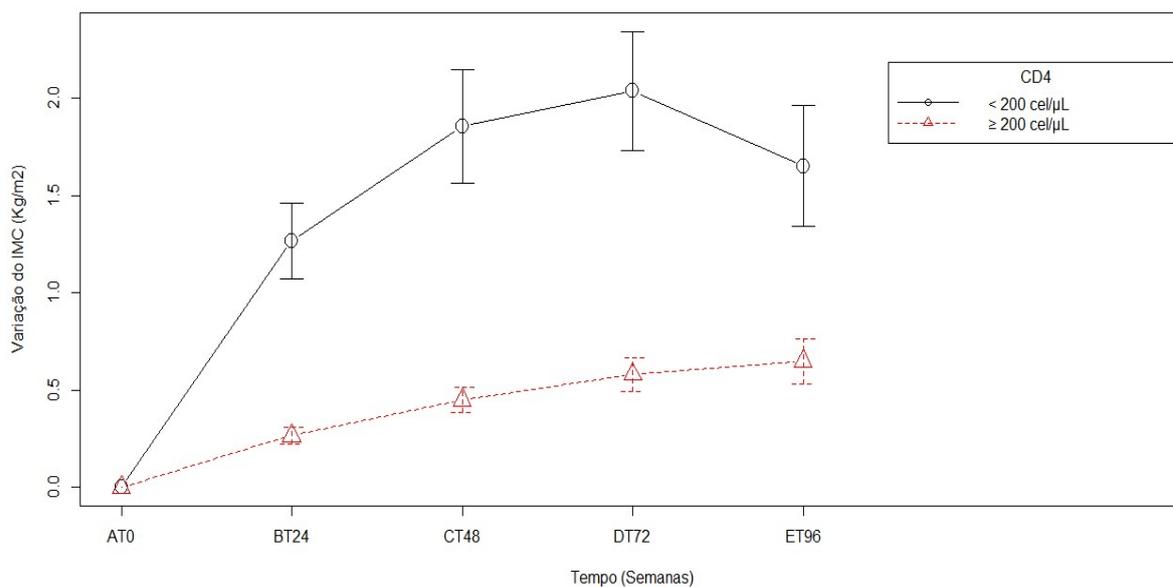


Figura 17: Gráfico de médias e erros padrão da variação do IMC entre PVHIV do sexo masculino imunossuprimidos (n=72) e não imunossuprimidos (n=455) que iniciaram a TARV com DTG em um centro de referência de Belo Horizonte. . Legenda = CD4: Linfócitos do tipo TCD4+

Varição do IMC em indivíduos do sexo feminino imunossuprimidos e não imunossuprimidos com o uso do dolutegravir

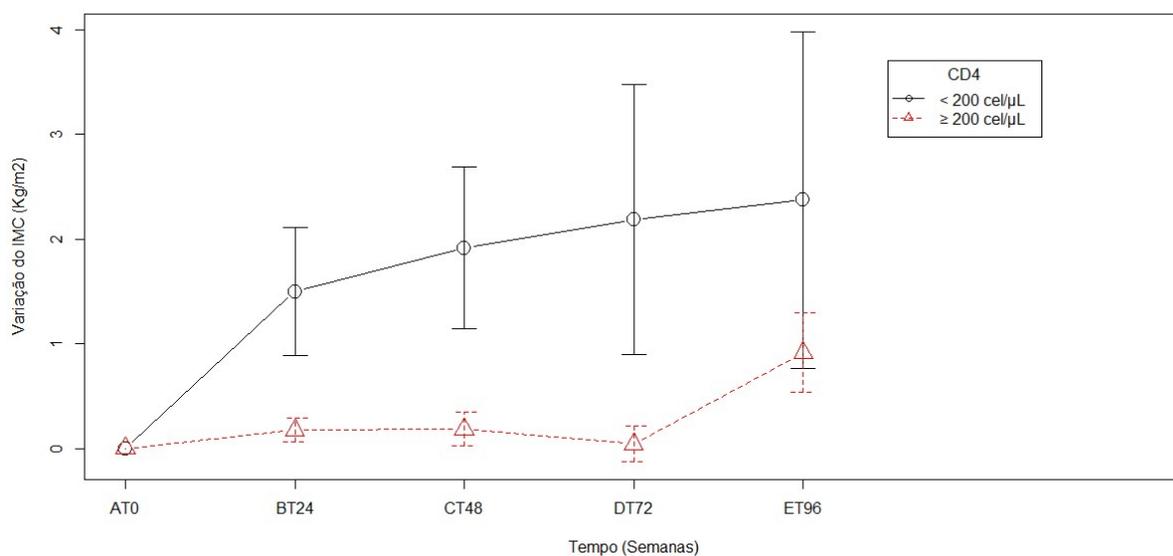


Figura 18: Gráfico de médias e erros padrão da variação do IMC entre PVHIV do sexo feminino imunossuprimidas (n=13) e não imunossuprimidas (n=74) que iniciaram a TARV com DTG em um centro de referência de Belo Horizonte. . Legenda = CD4: Linfócitos do tipo TCD4+

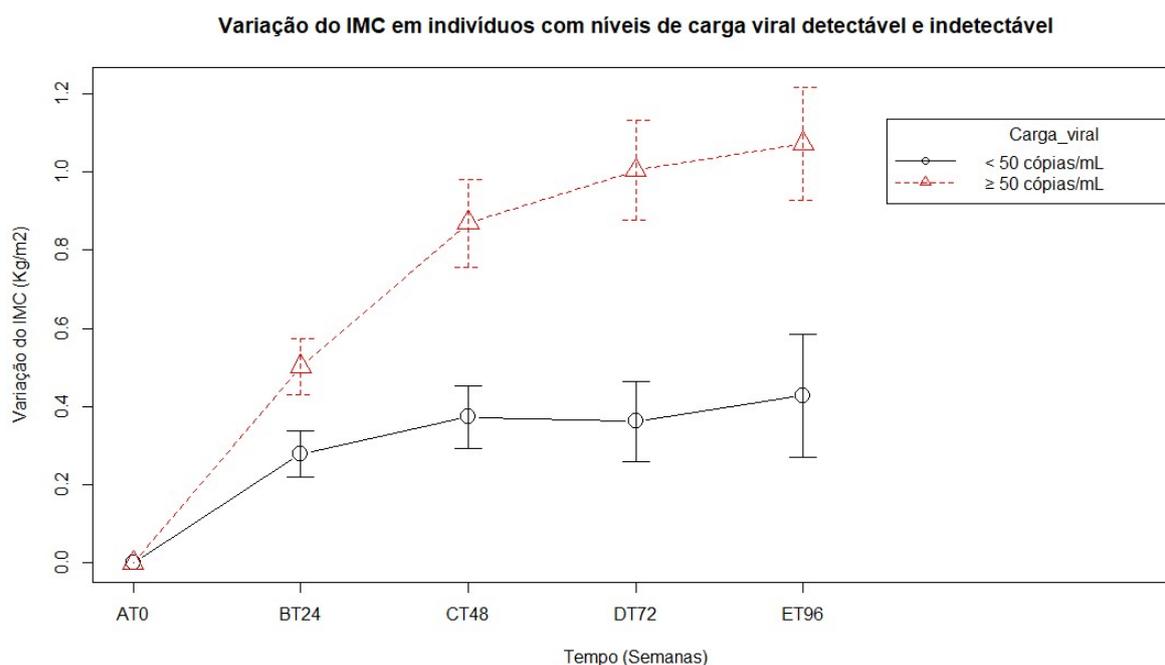


Figura 19: Gráfico de médias e erros padrão da variação do IMC entre PVHIV com carga viral detectável (≥ 50 cópias/mL; $n=335$) e indetectável (<50 cópias/mL; $n=279$) em uso de DTG em um centro de referência de Belo Horizonte.. .

Nas análises univariadas com teste de Wilcoxon, apresentadas na tabela 4, não foram observadas diferenças na alteração do IMC entre os sexos. Embora ao final de 96 semanas, no grupo que fez a troca do medicamento, se observou uma maior diferença entre os sexos referente ao aumento no IMC.

Tabela 4: Análise univariada das alterações do IMC nos períodos estabelecidos conforme o esquema farmacoterápico e sexo

Período (Semanas)	Indivíduos em uso inicial de DTG (Sexo) Média (DP)			Indivíduos em uso de DTG após troca (Sexo) Média (DP)		
	Feminino	Masculino	p-valor	Feminino	Masculino	p-valor
24	0,82 (1,84)	0,50 (1,07)	0,9900	0,21 (0,97)	0,27 (1,11)	0,3172
48	1,06 (2,33)	0,87 (1,71)	0,8702	0,25 (1,21)	0,43 (1,18)	0,2695
72	0,84 (2,55)	0,99 (1,81)	0,6802	0,12 (1,47)	0,53 (1,27)	0,0503
96	1,23 (2,8)	1,00 (1,6)	0,8611	1,13 (1,95)	0,39 (1,27)	0,1049

A análise dos efeitos univariados, por meio do GEE, mostrou que a idade, faixa etária, estado civil, escolaridade não influenciaram para alterações significativas no IMC (p-valor > 0,05).

5.5 Análises multivariadas

A análise de GEE, com distribuição gaussiana e matriz de correlação autorregressiva de primeira ordem (AR1), para verificar o efeito das variáveis dependentes sobre a variação do IMC em quatro períodos de tempos, demonstrou efeito significativo no aumento do IMC em relação as covariáveis tempo uso de DTG (p-valor < 0,001), esquema de TARV com DTG (p-valor < 0,05), que apresentaram TCD4+ < 200 cel/ μ L (p-valor < 0,001), que estavam com baixo peso nutricional (p-valor < 0,05) e idade (p-valor < 0,05). Foram definidos como fatores referências o tempo inicial (t_0), em uso de DTG após troca, o sexo feminino, a faixa etária de 21-30 anos, TCD4+ < 200 cel/ μ L, carga viral < 50 cópias/mL, cor da pele branca, *status* nutricional com baixo peso, anos de estudo de zero a três, hipertensos e situação conjugal com cônjuge. A cor da pele preta não apresentou significância estatística no modelo final, embora tenha apresentado significância estatística no modelo inicial no período e 96 semanas em relação aos indivíduos brancos (p-valor < 0,05). As demais variáveis, embora possam exercer uma influência no modelo final, não apresentaram significância estatística na alteração do IMC.

Os resultados apresentados na tabela 5 mostraram uma forte influência do tempo e *status* imunológico (TCD4+) na estimação do modelo, apresentando alta significância estatística (p-valor < 0,0001) quando comparados com respectivos fatores de referência. Os resultados do teste de Wald apresentados na tabela 6 para as variáveis nos modelos completo e final confirmaram as diferenças significativas das alterações do IMC ao longo do tempo presentes nas variáveis, sem, no entanto, apontar onde elas se encontram. A comparação dos modelos realizadas por meio do teste de Wald apresentou resultado significativo indicando a coerência no ajuste (p-valor < 0,05), conforme demonstrado na tabela 7. Os resultados da tabela 5 mostraram também indícios de multicolinearidade no modelo completo, como inversão de sinal da estimação de beta, as quais foram confirmadas por meio do fator de inflação da variância (VIF) apresentados na tabela 8. Excetuando a variável sexo no modelo completo, todas as demais apresentaram resultado do VIF superior a cinco, indicando

probabilidade de multicolinearidade entre as variáveis independentes. Após o ajuste, todas as variáveis no modelo final apresentaram VIF muito próximo de um, indicando baixa probabilidade de ocorrências de multicolinearidade.

Tabela 5: Resultados das análises multivariadas longitudinais referentes as alterações do IMC antes e após ajuste do modelo estatístico (Estimativas, erro padrão, teste de Wald, p-valor do modelo GEE) (continua)

	Modelo completo				Modelo final			
	Estimacão	Erro padrão	Wald	p-valor	Estimacão	Erro padrão	Wald	p-valor
(Intercepto)	0,518727	0,469461	1,22	0,2692	0,63231	0,24364	6,74	0,0095
Tempo [BT24]	0,349635	0,046234	57,19	< 0,0001	0,34933	0,04625	57,04	< 0,0001
Tempo [CT48]	0,59633	0,064909	84,4	< 0,0001	0,5961	0,06493	84,29	< 0,0001
Tempo [DT72]	0,708915	0,076503	85,87	< 0,0001	0,71267	0,07677	86,18	< 0,0001
Tempo [ET96]	0,855241	0,098174	75,89	< 0,0001	0,85708	0,09872	75,37	< 0,0001
Início DTG [Sim]	-0,0186	0,160638	0,01	0,9078	0,17219	0,06979	6,09	0,0136
Sexo [Masculino]	0,166956	0,118111	2	0,1575	-	-	-	-
Idade	0,000499	0,012075	0	0,967	0,00744	0,00283	6,92	0,0085
Faixa etária [18-20]	0,090822	0,295607	0,09	0,7587	-	-	-	-
Faixa etária [31-40]	-0,00626	0,131787	0	0,9621	-	-	-	-
Faixa etária [41-50]	0,301145	0,219706	1,88	0,1705	-	-	-	-
Faixa etária [51-60]	0,178562	0,335887	0,28	0,595	-	-	-	-
Faixa etária [61-70]	0,26476	0,479854	0,3	0,5811	-	-	-	-
Faixa etária [71-80]	-0,13042	0,601679	0,05	0,8284	-	-	-	-
Faixa etária [81-90]	-0,30057	0,724897	0,17	0,6784	-	-	-	-
TCD4+ [≥ 200 cel/μL]	-0,67579	0,137481	24,16	< 0,0001	-0,74683	0,13921	28,78	< 0,0001
Carga viral [> 50 cópias/mL]	0,216025	0,153538	1,98	0,1594	-	-	-	-
Cor da pele [Não informada /outros]	0,036678	0,141832	0,07	0,7959	-	-	-	-
Cor da pele [Parda]	0,047631	0,078262	0,37	0,5428	-	-	-	-
Cor da pele [Preta]	0,272026	0,121149	5,04	0,0247	-	-	-	-
Status nutricional [Eutrófico]	-0,3358	0,170227	3,89	0,0485	-0,33401	0,17268	3,74	0,0531
Status nutricional [Obeso]	-0,55239	0,197212	7,85	0,0051	-0,54483	0,19658	7,68	0,0056
Status nutricional [Sobrepeso]	-0,4267	0,175872	5,89	0,0153	-0,38956	0,1776	4,81	0,0283
Anos de estudo [12 e mais anos]	-0,05624	0,209541	0,07	0,7884	-	-	-	-
Anos de estudo [4 a 7 anos]	0,201476	0,238218	0,72	0,3977	-	-	-	-
Anos de estudo [8 a 11 anos]	-0,09608	0,207364	0,21	0,6431	-	-	-	-

	Modelo completo				Modelo final			
	Estimacão	Erro padrão	Wald	p-valor	Estimacão	Erro padrão	Wald	p-valor
Anos de estudo [Não informada]	-0,01866	0,212413	0,01	0,93	-	-	-	-
Status pressórico [Normotenso]	-0,02347	0,079176	0,09	0,7669	-	-	-	-
Situao conjugal [Não Informado]	0,146405	0,161491	0,82	0,3646	-	-	-	-
Situao conjugal [Sem cnjugue]	0,093042	0,127891	0,53	0,4669	-	-	-	-

Tabela 6: Análise do teste estatístico de Wald (modelo gaussiano, link: identidade, resposta variao do IMC) referente ao modelo GEE completo e ajustado

	Teste de Wald					
	Modelo GEE completo			Modelo GEE final		
	gl	X ²	p-valor	gl	X ²	p-valor
Tempo	4	123,6	< 0,0001	4	123,6	< 0,0001
Início DTG	1	17,0	< 0,0001	1	17,0	< 0,0001
Sexo	1	0	0,9057	-	-	-
Idade	1	15,6	< 0,0001	1	13,3	0,00026
Faixa etária	7	20,8	0,0041	-	-	-
CD4	1	29,8	< 0,0001	1	30,4	< 0,0001
Carga viral	1	2,2	0,1422	-	-	-
Cor pele	3	4,1	0,2476	-	-	-
Status nutricional	3	8,6	0,0352	3	8,4	0,0392
Anos de estudo	4	4,4	0,3525	-	-	-
Status pressórico	1	0,1	0,7192	-	-	-
Situao conjugal	2	0,8	0,6585	-	-	-

gl: Grau de liberdade; X²: Qui-quadrado

Tabela 7: Análise de Wald para os modelos GEE inicial e ajustado

Modelo GEE completo	Modelo GEE final	gl	X ²	p-valor
Delta IMC ~ Tempo + Início DTG + Sexo + Idade + Faixa etária + TCD4 + Carga viral + Cor da pele + Status nutricional + Escolaridade + Status pressórico + Estado civil	Delta IMC ~ Tempo + Início DTG + Idade + CD4 + Status nutricional	19	36,9	0,0081

gl: Grau de liberdade; X²: Qui-quadrado

Tabela 8: Análise de fator de inflação de variância para avaliação de multicolinearidade

	Modelos GEE		
		Completo	Final
	gl	VIF	VIF
Tempo	4	5.83	1.31
Início DTG	1	42.28	1.36
Sexo	1	3.19	-
Idade	1	1494.92	1.32
Faixa etária	7	21920.80	-
CD4	1	76.35	1.23
Carga viral	1	42.79	-
Cor pele	3	149.32	-
Status nutricional	3	11.28	1.15
Anos de estudo	4	196.20	-
Status pressórico	1	21.39	-
Situação conjugal	2	90.82	-

gl: Grau de liberdade; VIF : Fator de inflação da variância

Avaliando-se as alterações em relação ao *status* nutricional inicial dos indivíduos foi observado que, indivíduos com baixo peso ($IMC < 18,5 \text{ Kg/m}^2$) aumentaram o IMC em quantidade superior aos demais grupos, sendo estatisticamente significativo na maioria dos períodos ($p\text{-valor} < 0,05$), exceto no período de 96 semanas.

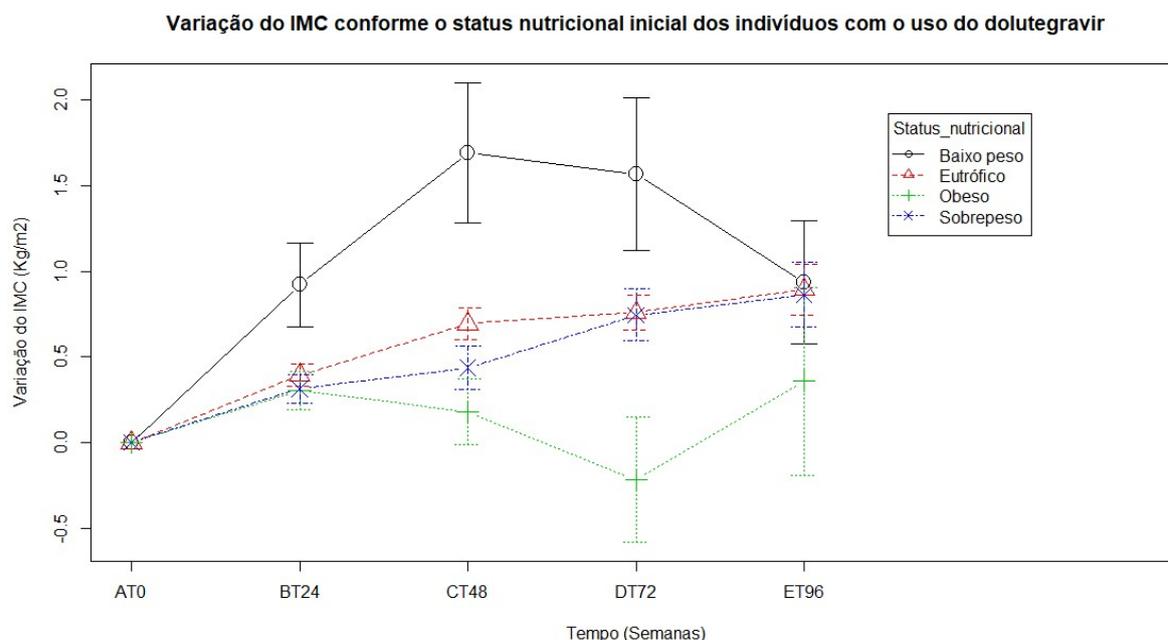


Figura 20: Gráfico de médias e erros padrão da variação do IMC conforme status nutricional inicial entre PVHIV em uso de DTG em um centro de referência de Belo Horizonte (baixo peso, $n=42$; eutrófico, $n=335$; sobrepeso, $n=179$; obeso, $n=58$) os indivíduos com o uso de dolutegravir

Nas figuras 21, 22 e 23 estão demonstradas as variações do IMC considerando a cor da pele dos indivíduos. Houve resultados consistentes de ganho no IMC apenas para indivíduos da cor preta ($p < 0,05$), com significância estatística estabelecida somente no período de 96 semanas, no entanto, conforme já relatado, não exerceu influência no modelo final da análise multivariada. Esse resultado pode estar relacionado a ausência de significância estatística dos indivíduos que fizeram a troca da TARV para DTG.

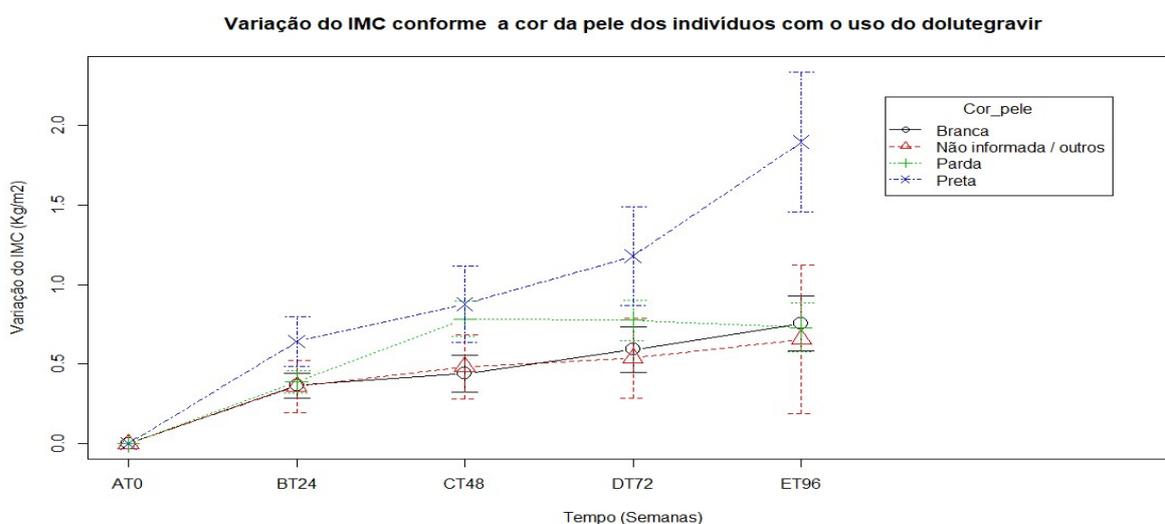


Figura 21: Gráfico de médias e erros padrão da variação do IMC de PVHIV em uso de DTG em um centro de referência de Belo Horizonte conforme a cor da pele (branca, n=229; parda, n=281; preta, n=62; não informado, n=42)

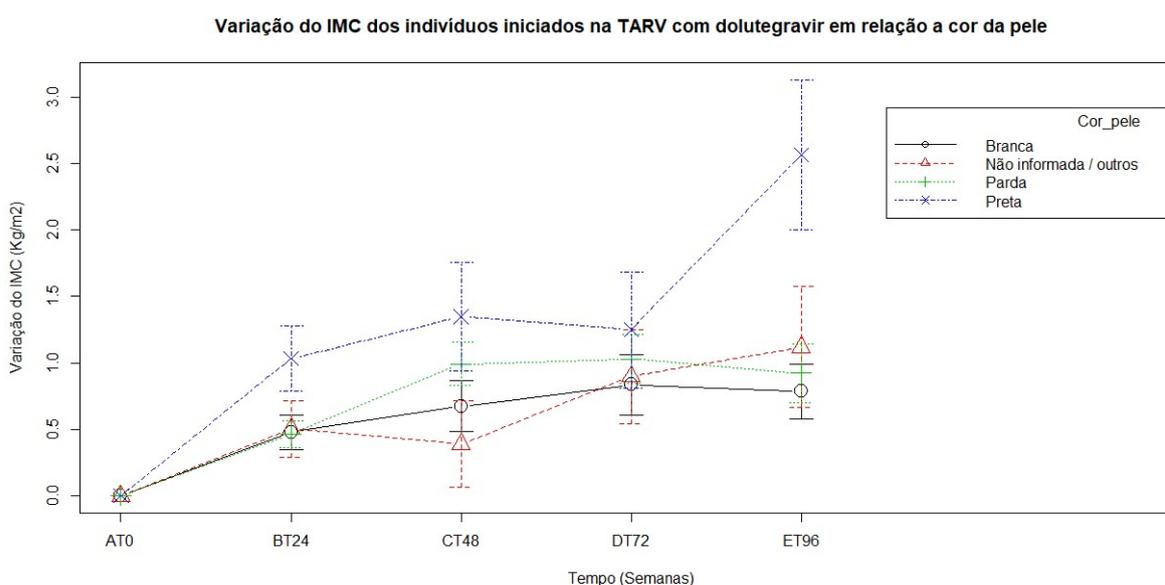


Figura 22: Gráfico de médias e erros padrão da variação do IMC de PVHIV em uso inicial com DTG em um centro de referência de Belo Horizonte conforme a cor da pele (branca, n=114; parda, n=160; preta, n=31; não informado, n=16) nos

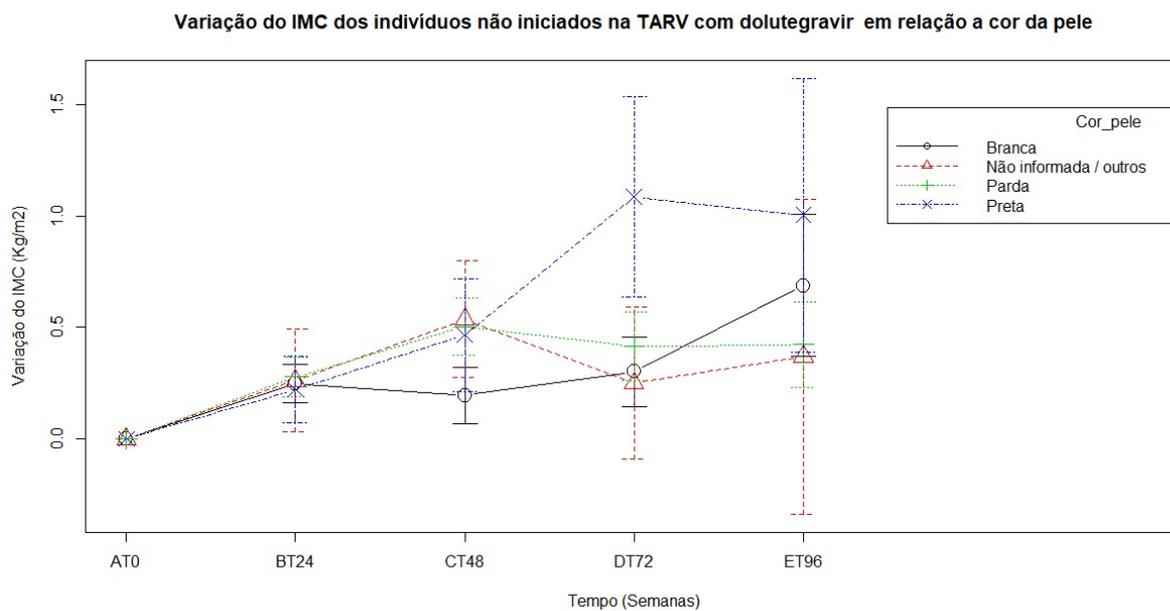


Figura 23: Gráfico de médias e erros padrão da variação do IMC de PVHIV em uso de DTG após troca do esquema farmacoterápico em um centro de referência de Belo Horizonte conforme a cor da pele (branca, n=115; parda, n=121; preta, n=31; não informado, n=26)

6 DISCUSSÃO

O uso de esquemas antirretrovirais contendo dolutegravir em indivíduos que iniciaram a TARV com DTG ou naqueles que fizeram a troca para esquemas contendo DTG sugerem um aumento no IMC em ambos os grupos. Para o primeiro grupo, o ganho de peso foi significativamente maior, podendo levar com mais facilidades ao desenvolvimento de comorbidades como a obesidade, a depender do *status* nutricional inicial. O tempo de uso do DTG, iniciar a TARV diretamente com o DTG, *status* imunológico relacionado a contagem de LínfócitosTCD4+ < 200 cel/ μ L, indivíduos com IMC < 18,5 Kg/m² e idade foram associados ao aumento no IMC dos indivíduos.

A distribuição entre as variáveis sociodemográficas na amostra se mostrou diversificada, embora haja alguns parâmetros que se aproximam das características das pessoas vivendo com HIV do Brasil. Homens foram a maioria (85,8%), predominância de indivíduos da faixa etária de 21-40 anos (61,3%), maioria de pardos (45,8%) e com 12 ou mais anos de estudo (44,1%). Segundo o Boletim Epidemiológico HIV/AIDS 2019 do Ministério da saúde do Brasil (BRASIL, 2019), as notificações da infecção pelo HIV foram compostas por maioria de homens (69%), com idade na faixa de 20-34 anos (52,7%), pessoas pardas, brancas e pretas distribuídas em 41,5%, 40,9% e 10,6% respectivamente. Pessoas com ensino superior incompleto ou completo corresponderam a 25,9%, sendo esse o maior percentual dos casos notificados.

As diferenças quantitativas da composição dos grupos em relação aos dados clínicos eram esperadas. Foram dois grupos distintos, um no qual os indivíduos iniciaram a TARV com DTG pós diagnóstico da infecção HIV, ou seja, com vírus circulante em níveis detectáveis, e o outro onde os indivíduos já haviam iniciado a TARV, nos quais houve troca para esquemas com DTG após remissão da carga viral. O primeiro apresentou um número elevado de indivíduos com alta carga viral (\geq 50 cópias/mL) (98,1%). O segundo apresentou um alto número de indivíduos com baixa carga viral (< 50 cópias/mL). Em relação aos esquemas de TARV a explicação está na variedade considerável no grupo já em uso de TARV. Foram encontrados 43 esquemas diferentes de TARV, sendo o esquema contendo TDF+3TC+EFV, conhecida como 3

em 1 predominante. Considerando ainda que não se tratou de um estudo randomizado, observou-se heterogeneidade entre os grupos e fatores.

Com relação ao *status* nutricional inicial, o maior percentual de indivíduos com baixo peso e eutróficos (66,9%) no grupo que iniciou a TARV com DTG é coerente com as condições clínicas apresentadas e largamente mencionada na literatura. Indivíduos com alta carga viral, com sistema imunológico debilitado tendem a apresentar lipodistrofia com perda de peso (KOETHE et al., 2020). No entanto, aproximadamente 40% dos indivíduos estavam com *status* nutricional de sobrepeso ou obeso. Para essa população, a TARV com DTG pode requerer um cuidado ou monitoramento às alterações no peso. Ao longo do tempo, foi observado um aumento na proporção de indivíduos classificados com sobrepeso e obesos, principalmente entre os indivíduos que iniciaram a TARV com DTG. Após 48 e 96 semanas foi observado, respectivamente, um aumento 4,3% e de 6,8% na composição dos grupos conforme a classificação nutricional. Esses resultados corroboram com estudos de Bakal (2018), que apontou o uso de INI no início da TARV e IMC inicial mais elevado como fatores de risco para o desenvolvimento da obesidade.

Os resultados obtidos com o grupo em início de TARV com DTG foram semelhantes aos resultados de ensaios clínicos randomizados e coortes já realizadas. Houve aumento significativo (1,02 Kg/m²) no IMC dos indivíduos, no período de 96 semanas. Indivíduos do sexo feminino apresentaram um aumento médio no IMC superior ao observado nos indivíduos do sexo masculino (1,23 kg/m² versus 1,00 Kg/m²). Esses resultados devem ser vistos com cautela, uma vez que o número de mulheres nesse estudo foi pequeno (14,2%). Embora essa diferença não seja significativa, os resultados tendem a corroborar com a maioria dos resultados de ensaios clínicos já realizados. Em todos esses estudos houve um aumento de massa corporal com consequente aumento do IMC, embora muitos tenham apresentado resultados expressos somente na alteração do peso em Kg. VENTER et al. (2019), demonstraram um aumento significativo no peso e em homens (3,0 Kg) e em mulheres (3,2 Kg) após 48 semanas de uso de TDF + FTC + DTG. Os resultados de SAX et al. (2019), demonstraram um aumento médio de 3,24 kg em indivíduos em uso de DTG associado a FTC e 3TC ou TAF com destaque para um maior aumento entre mulheres negras.

A imunossupressão (TCD4+ < 200 cel/ μ L) foi fator fortemente associado a recuperação do peso pelos indivíduos após o início da TARV (p-valor < 0,0001). Em outros estudos como os de Sax et al. (2019), Bakal et al. (2018) e Yuh et al. (2015), a imunossupressão também foi descrita como fator associado. A baixa contagem inicial de células TCD4+ e o alto valor basal do RNA-HIV-1 do HIV, principalmente nos indivíduos iniciados na TARV com DTG, foi correlacionado com o ganho de peso em nossos modelos. Esses resultados apoiam uma contribuição do processo do retorno à saúde, com ganho de peso, que pode ser explicado pelo processo da reconstituição imune que ocorre em pessoas vivendo com HIV e que estão iniciando o TARV. No grupo em uso de TARV que realizou a troca para esquemas com DTG o comportamento na alteração do IMC foi atenuado, provavelmente relacionado à reconstituição do sistema por meio TARV no controle da replicação viral e produção de manutenção de linfócitos TCD4+. Esse grupo teve como característica um alto percentual de indivíduos com um sistema imunológico restabelecido (TCD4+ > 200 cel/ μ L e RNA-HIV-1 < 50 cel/mL), o que infere na possibilidade de já gozarem de boa saúde e não estarem com baixo peso corporal (IMC < 18,5 Kg/m²). A recuperação do peso pode ser desejável em alguns indivíduos, principalmente naquele com baixo peso, mas também pode contribuir para o ganho de peso excessivo em indivíduos com infecção pelo HIV em estágio inicial e naqueles com IMC normal ou acima do normal. Estudos recentes demonstraram alterações de gordura, principalmente ganho de gordura e mudanças nas vias metabólicas, catabólicas e armazenamento de lipídios em indivíduos que fazem uso de TARV, que, diferentemente da lipodistrofia, são agravadas pelo aumento da prevalência mundial de obesidade (KOETHE et al., 2020). Com o uso da TARV, a infecção pelo HIV passou a ser considerada uma doença crônica, porém, a melhora da qualidade de vida desses indivíduos trouxe outras preocupações de doenças crônicas não transmissíveis prevalentes na população em geral, como o diabetes, doenças cardiovasculares e hipertensão arterial. Por isso, alterações antropométricas e metabólicas têm sido um motivo de preocupação em pessoas vivendo com HIV, pois contribuem para um risco mais elevado de desenvolvimento das doenças cardiovasculares e metabólicas, podendo ainda afetar a autoestima dessa população (CASTRO et al., 2016).

Ainda que não tenha sido encontrada correlação entre a idade e a variação do IMC na análise univariada, houve uma influência positiva e significativa no modelo

multivariado (p -valor $< 0,001$). Esse resultado corrobora com os estudos realizados por KOETHE et al. (2016) e DEBROY et al (2019), nos quais foi demonstrada associação, em modelo multivariado, da idade aproximada de 35 anos e maiores de 36 anos, respectivamente, além do quantitativo baixo de células TCD4+ ao aumento do IMC em indivíduos que iniciaram a TARV. O mecanismo para esse comportamento pode estar relacionado a redução no processo de renovação lipídica o qual é afetado pela idade na população em geral. Com o decorrer do tempo o tecido adiposo tende a diminuir o volume das células, porém, promovem hiperplasia com o aumento significativo no número de adipócitos (ARNER et al., 2019). Outros fatores como a diminuição de testosterona e estrógenos também estão associados com a idade, levando a acúmulo de gordura pelo corpo (OLIVEIRA et al., 2016; TRABERT et al., 2013).

O tempo de uso de DTG foi o principal fator para as alterações no IMC em ambos os grupos, em indivíduos que iniciaram a TARV com DTG ou naqueles que fizeram a troca para esquemas com DTG, em relação ao início da terapia (p -valor $< 0,0001$). Também foi observada uma diferença significativa entre eles (p -valor $< 0,0001$), quando comparados nos mesmos períodos de tempo. Esses resultados corroboram com os estudos de Debroy et al. (2019), Sax et al. (2019), Hill et al. (2019), nos quais foram demonstrados aumento no peso corporal e conseqüentemente no IMC em indivíduos em uso de TARV, com maior ganho para aqueles em uso de INI. Em uma coorte com 22.972 pessoas vivendo com HIV nos EUA, indivíduos que iniciaram a TARV com INI aumentaram em média 5,9 Kg em cinco anos. Os que fizeram uso de ITRNN e IP aumentaram o peso em 3,7 Kg e 5,5 Kg, respectivamente (BOURGI et al., 2020). Nos estudos de Koethe et al. (2016), foram verificados em mais de 14.000 indivíduos que após três anos de TARV, 22% dos indivíduos que no início do estudo estavam com índice de massa corporal normal (IMC, 18,5–24,9 kg / m²) passaram a ter sobrepeso (IMC 25–29,9 kg / m²) e 18% daqueles com sobrepeso no início do estudo passaram a ter obesidade (IMC > 30 Kg/m²).

Esse estudo possui limitações que incluem a ausência de dados referente a ingestão calórica, consumo de bebidas alcoólicas, uso concomitante de outros medicamentos que poderiam causar alterações na massa corpórea (ex. hipoglicemiantes, antipsicóticos, antidepressivos, corticoides) ou nível de atividade física dos indivíduos. Também não foram utilizadas outras medidas antropométricas, como circunferência

abdominal ou relação cintura quadril, uma vez que os prontuários clínicos não possuíam esse tipo de informação. A amostra apresentou um baixo número de indivíduos do sexo feminino aumentando a margem de erro das alterações no IMC. Por fim, as medidas do peso foram registradas nos prontuários clínicos em períodos aleatórios, sem o estabelecimento de um intervalo regular para as consultas.

Como pontos fortes o estudo apresentou um número elevado de indivíduos nos dois grupos avaliados o que possibilitou as comparações, uma diversificação dos indivíduos em relação aos anos de estudo, cor da pele e o tempo de acompanhamento. Além disso, até o momento, esse é o primeiro estudo no Brasil que avaliou concomitantemente alterações no IMC em indivíduos que iniciaram ou realizaram a troca do esquema antirretroviral para esquemas com DTG.

7 CONCLUSÃO

O uso de esquemas antirretrovirais contendo dolutegravir sugerem um aumento no peso com conseqüente alteração no IMC em ambos os grupos avaliados, em indivíduos iniciando a TARV com DTG ou naqueles que fizeram a troca para esquemas com DTG. Para os indivíduos que realizaram a troca o aumento foi atenuado. Para os indivíduos que iniciaram a TARV com DTG, o ganho de peso foi significativamente maior, podendo levar com mais facilidades ao desenvolvimento de comorbidades como a obesidade, dependendo do *status* nutricional inicial. Fatores como o tempo de uso do DTG, iniciar a TARV diretamente com o DTG, *status* imunológico relacionado a contagem de Linfoцитos TCD4+ < 200 cel/ μ L, indivíduos com IMC < 18,5 Kg/m² e idade foram associados ao aumento no IMC dos indivíduos. Os efeitos das alterações no IMC com o uso do DTG relacionados ao sexo feminino e a cor da pele, precisam de evidências adicionais para se obter resultados mais confiáveis.

Esses resultados evidenciam a importância da orientação de todo o corpo clínico no atendimento as pessoas vivendo com HIV relacionados as possíveis alterações na massa corporal as quais podem desenvolver outras comorbidades, principalmente a obesidade. Indivíduos que ao iniciarem a TARV com DTG estejam com sobrepeso ou obeso necessitam de uma abordagem e acompanhamento diferenciados para mitigar o possível aumento no peso e o desenvolvimento de outras comorbidades relacionadas a obesidade. A abordagem nos casos de sobrepeso e obesidade devem incentivar a educação alimentar que vise a perda de peso, por meio de escolhas alimentares adequadas e saudáveis, redução de fatores de risco cardiovasculares associados à obesidade (hipertensão arterial, dislipidemia, pré-diabetes ou diabetes mellitus), indução de melhora psicossomática com recuperação da autoestima, aumento da capacidade funcional e da qualidade de vida.

Ademais, para futuras análises seria recomendável fazer uso de outros indicadores clínicos e bioquímicos como risco cardiovascular, níveis de depressão e níveis de colesterol, além de um acompanhamento envolvendo a alimentação e as atividades físicas para minimização de possíveis confundidores.

8 REFERÊNCIAS

_____. B. M. DA S. S. DE V. EM S. D. DE D. DE C. C. E I. S. T. C.-G. DE V. DO H. E DAS H. V. **OFÍCIO CIRCULAR Nº 47/2019/CGAHV/DCCI/SVS/MS**. Brasília-DF: [s.n.].

AFSHIN, A. et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 1, p. 13–27, 2017.

ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT COLLABORATION, A. et al. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. **The lancet. HIV**, v. 4, n. 8, p. e349–e356, 1 ago. 2017.

ARNER, P. et al. Adipose lipid turnover and long-term changes in body weight. **Nature Medicine**, v. 25, n. 9, p. 1385–1389, 2019.

BAKAL, D. R. et al. Obesity following ART initiation is common and influenced by both traditional and HIV-/ART-specific risk factors. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 73, n. 8, 2018.

BONOLO, P. DE F.; GOMES, R. R. DE F. M.; GUIMARÃES, M. D. C. Adesão à terapia anti-retroviral (HIV/aids): fatores associados e medidas da adesão. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 16, n. 4, p. 261–278, 2007.

BOURGI, K. et al. Greater Weight Gain in Treatment-naïve Persons Starting Dolutegravir-based Antiretroviral Therapy. **Clinical Infectious Diseases**, v. 70, n. 7, p. 1267–1274, 17 maio 2019.

BOURGI, K. et al. Weight gain among treatment-naïve persons with HIV starting integrase inhibitors compared to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors or protease inhibitors in a large observational cohort in the United States and Canada. **Journal of the International AIDS Society**, v. 23, n. 4, p. 1–8, 2020.

BRASIL. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o manejo da infecção pelo hiv em adultos. In: **Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde**. 1. ed. Brasília-DF: 2018, 2018. p. 410.

BRASIL. Boletim Epidemiológico HIV / Aids | 2019. In: Brasília-DF: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, 2019. p. 72.

BRASIL. **Indicadores e dados básicos do HIV/AIDS nos municípios brasileiros**. Disponível em: <<http://indicadores.aids.gov.br/>>. Acesso em: 15 mar. 2020.

CARDOSO, T. S. et al. Which antiretroviral regimen is associated with higher adherence in Brazil? A comparison of single, multi, and dolutegravir-based regimens. **Cadernos de Saude Publica**, v. 35, n. 9, p. 1–16, 2019.

CASTELO FILHO, A.; POTT-JUNIOR, H. Simplificação do tratamento antirretroviral combinado na prática clínica. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 2, n. 4, p. 107–111, 1 ago. 2016.

CASTRO, A. D. C. O. et al. Overweight and abdominal obesity in adults living with

HIV/AIDS. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 62, n. 4, p. 353–360, 2016.

CHAN, P. et al. Switch to dolutegravir is well tolerated in Thais with HIV infection. **Journal of the International AIDS Society**, v. 22, n. 7, 2019.

COLE, T. J. et al. What is the best measure of adiposity change in growing children: BMI, BMI %, BMI z-score or BMI centile? **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 59, n. 3, p. 419–425, 2005.

CUI, J. QIC program and model selection in GEE analyses. **Stata Journal**, v. 7, n. 2, p. 209–220, 2007.

DA SILVA, J. L. P.; COLOSIMO, E. A.; DEMARQUI, F. N. Modeling the Association Structure in Doubly Robust GEE for Longitudinal Ordinal Missing Data. 14 jun. 2015.

DEBROY, P. et al. Progressive increases in fat mass occur in adults living with HIV on antiretroviral therapy, but patterns differ by sex and anatomic depot. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 74, n. 4, 2019.

ECKARD, A. R.; MCCOMSEY, G. A. Weight gain and integrase inhibitors. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 33, n. 1, p. 10–19, 2020.

ELZI, L. et al. Adverse events of raltegravir and dolutegravir. **Aids**, v. 31, n. 13, p. 1853–1858, 2017.

FERREIRA, R. C. S.; RIFFEL, A.; SANT'ANA, A. E. G. HIV: Mecanismo de replicação, alvos farmacológicos e inibição por produtos derivados de plantas. **Química Nova**, v. 33, n. 8, p. 1743–1755, 2010.

FERRER, P. E. et al. A retrospective clinical audit of general practices in Australia to determine the motivation for switch to dolutegravir / abacavir / lamivudine and clinical outcomes. **International Journal of STD & AIDS**, v. 29(3), p. 300–305, 2018.

FREIBERG, M. S. et al. Association Between HIV Infection and the Risk of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Preserved Ejection Fraction in the Antiretroviral Therapy Era Results From the Veterans Aging Cohort Study. v. 2, n. 5, p. 536–546, 2017.

HALEKOH, U.; HØJSGAARD, S.; YAN, J. The R package geepack for generalized estimating equations. **Journal of Statistical Software**, v. 15, n. 2, p. 1–11, 2006.

HALL, J. E. et al. Obesity, kidney dysfunction and hypertension: mechanistic links. **Nature Reviews Nephrology**, v. 15, n. 6, p. 367–385, 2019.

HAZUDA, D.; IWAMOTO, M.; WENNING, L. Emerging Pharmacology: Inhibitors of Human Immunodeficiency Virus Integration. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 49, n. 1, p. 377–394, 2009.

HOFFMANN, C.; LLIBRE, J. M. Neuropsychiatric adverse events with dolutegravir and other integrase strand transfer inhibitors. **AIDS Reviews**, v. 21, n. 1, p. 4–10, 2019.

HUBBARD, A. E. et al. To GEE or not to GEE: Comparing population average and

mixed models for estimating the associations between neighborhood risk factors and health. **Epidemiology**, v. 21, n. 4, p. 467–474, 2010.

KAHAN-ACADEMY. **Vírus de animais e humanos**. Disponível em: <<https://pt.khanacademy.org/science/biology/biology-of-viruses/virus-biology/a/animal-viruses-hiv>>. Acesso em: 6 jul. 2020.

KIVIMÄKI, M. et al. Overweight, obesity, and risk of cardiometabolic multimorbidity: pooled analysis of individual-level data for 120 813 adults from 16 cohort studies from the USA and Europe. **The Lancet Public Health**, v. 2, n. 6, 2017.

KOETHE, J. R. et al. **Rising Obesity Prevalence and Weight Gain among Adults Starting Antiretroviral Therapy in the United States and Canada**. AIDS Research and Human Retroviruses. **Anais...2016**

KOETHE, J. R. et al. HIV and antiretroviral therapy-related fat alterations. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 6, n. 1, 2020.

KOETHE, J. R.; HULGAN, T.; NISWENDER, K. Adipose Tissue and Immune Function : A Review of Evidence Relevant to HIV Infection. v. 208, 2013.

KOLAKOWSKA, A. et al. Update on Adverse Effects of HIV Integrase Inhibitors. **Current Treatment Options in Infectious Diseases**, v. 11, n. 4, p. 372–387, 2019.

LAKE, J. E. **The Fat of the Matter: Obesity and Visceral Adiposity in Treated HIV Infection** **Current HIV/AIDS Reports**, 2017.

LEWTHWAITE, P.; WILKINS, E. Natural history of HIV/AIDS. **Medicine**, v. 37, n. 7, p. 333–337, 2009.

LUPPINO, F. S. ET. AL. Overweight, Obesity, and Depression. **JAMA Psychiatry**, v. 67, n. 3, p. 220–229, 2010.

MANKAL, P. K. F ro m Wast in g to Ob e si ty , C h a n g e s in N u t r i t i o n a l Concerns in HIV / AIDS AIDS wasting syndrome Malnutrition Lipodystrophy Frailty HAART. **Endocrinology and Metabolism Clinics of NA**, v. 43, n. 3, p. 647–663, 2014.

MARTIN, J. F. V.; TOLEDO, J. Y. 7a Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial - Sociedade Brasileira de Cardiologia / Departamento de Hipertensão Arterial. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 24, n. 1, p. 1–90, 2017.

MELHUIH, A.; LEWTHWAITE, P. Natural history of HIV and AIDS. **Medicine (United Kingdom)**, v. 46, n. 6, p. 356–361, 2018.

MENARD, A. et al. Dolutegravir and weight gain: An unexpected bothering side effect? **AIDS**, v. 31, n. 10, p. 1499–1500, 2017.

NON, L. R.; ESCOTA, G. V.; POWDERLY, W. G. HIV and its relationship to insulin resistance and lipid abnormalities. **Translational Research**, v. 183, n. January, p. 41–56, 2017.

NORWOOD, J. et al. Weight gain in persons with HIV switched from efavirenz-based to integrase strand transfer inhibitor-based regimens. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 76, n. 5, p. 527–531, 2017.

OBRY-ROGUET, V. et al. Risk factors associated with overweight and obesity in HIV-infected people: Aging, behavioral factors but not cART in a cross-sectional study. **Medicine (United States)**, v. 97, n. 23, 2018.

OLIVEIRA, J. et al. Padrão hormonal feminino : menopausa e terapia de reposição Female hormone pattern : menopause and replacement therapy. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 48, n. 3, p. 198–210, 2016.

PAN, H.; GUO, J.; SU, Z. Advances in understanding the interrelations between leptin resistance and obesity. **Physiology and Behavior**, v. 130, p. 157–169, 2014.

PASCOM, A. R. et al. Comparison of cumulative viraemia following treatment initiation with different antiretroviral regimens : a real-life study in Brazil. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, p. 1–6, 2019.

ROSA, M. C. DA; SILVA, N. M. O. DA; HORA, V. P. DA. Pathogenesis of Hiv - Classification, Characteristics of the Virus and Mother To Child Transmission. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 48, n. 4, p. 301–306, 2016.

SANTOS PINTO GUIMARÃES, L.; NAOMI HIRAKATA, V.; ALEGRE, P. Use of the Generalized estimating equation model in longitudinal data analysis. **Revista HCPA**, v. 32, n. 4, p. 503–511, 2012.

SAX, P. E. et al. Weight Gain Following Initiation of Antiretroviral Therapy: Risk Factors in Randomized Comparative Clinical Trials. **Clinical Infectious Diseases**, n. Xx Xxxx, p. 1–11, 2019.

TAHA, H.; DAS, A.; DAS, S. Clinical effectiveness of dolutegravir in the treatment of HIV/AIDS. **Infection and Drug Resistance**, v. 8, p. 339–352, 2015.

TARAMASSO, L. et al. Weight gain: A possible side effect of all antiretrovirals. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 4, n. 4, p. 1–3, 2017.

TRABERT, B. et al. NIH Public Access. v. 23, n. 12, p. 1881–1891, 2013.

UNAIDS. Estatísticas Globais sobre HIV 2018. **Unaid**s, p. 0–5, 2018.

VELOSO, M. et al. Comparative effectiveness of first-line antiretroviral therapy : results from a large real-world cohort after the implementation of dolutegravir. n. February, p. 1663–1668, 2019.

VENTER, W. D. F. et al. Dolutegravir plus two different prodrugs of tenofovir to treat HIV. **New England Journal of Medicine**, v. 381, n. 9, p. 803–815, 2019.

WEIR, C. B.; JAN, A. BMI Classification Percentile And Cut Off Points. **StatPearls**, p. 2–5, 2019.

WHO. **BMI Classification**. Disponível em:

<https://web.archive.org/web/20090418181049/http://www.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html>. Acesso em: 17 mar. 2020.

WHO. **Obesity and overweight**. Disponível em: <<https://www.who.int/en/newsroom/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight#>>. Acesso em: 16 abr. 2020.

XU, Q.; ANDERSON, D.; LURIE-BECK, J. The relationship between abdominal obesity and depression in the general population: A systematic review and meta-analysis. **Obesity Research and Clinical Practice**, v. 5, n. 4, p. e267–e278, 2011.

YUH, B. et al. Weight change after antiretroviral therapy and mortality. **Clinical Infectious Diseases**, v. 60, n. 12, p. 1852–1859, 2015.

ZIEGLER, R. E. et al. 7-Step Flow Synthesis of the HIV Integrase Inhibitor Dolutegravir. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 57, n. 24, p. 7181–7185, 2018.

9 ANEXOS

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Efetividade da terapia antirretroviral em pessoas vivendo com HIV, HIV/tuberculose, HIV/hanseníase ou HIV / leishmaniose visceral em Belo Horizonte

Pesquisador: Maria das Graças Braga Ceccato **Área**

Temática:

Versão: 6

CAAE: 31192914.3.0000.5149

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS **Patrocinador**

Principal: Universidade Federal de Minas Gerais

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.635.707

Apresentação do Projeto:

Mesma apresentação descrita no parecer 2.604.881 de 17/04/2018.

Objetivo da Pesquisa:

Mesmo objetivo descrito no parecer 2.604.881 de 17/04/2018.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Mesma avaliação de riscos e benefícios descritos no parecer 2.604.881 de 17/04/2018.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisadora solicita emenda para substituir o CEP-FHEMIG pelo CEP-Hospital Eduardo de Menezes, após solicitar uma emenda 4.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos obrigatórios foram submetidos.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

SMJ, sou favorável à aprovação da emenda do projeto de pesquisa em tela.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o COEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 2.635.707

desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1126504_E5.pdf	02/05/2018 20:46:16		Aceito
Outros	31192914parecer.pdf	17/04/2018 16:43:04	Vivian Resende	Aceito
Outros	31192914parecer.pdf	17/04/2018 16:43:04	Vivian Resende	Aceito
Outros	31192914aprovacao.pdf	17/04/2018 16:42:52	Vivian Resende	Aceito
Outros	31192914aprovacao.pdf	17/04/2018 16:42:52	Vivian Resende	Aceito
Outros	justificativa_da_emenda4.pdf	12/04/2018 00:39:49	Maria das Graças Braga Ceccato	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Efetividade_da_terapia_antirretroviral_abril_2018.pdf	12/04/2018 00:23:35	Maria das Graças Braga Ceccato	Aceito
Parecer Anterior	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_1174520_E1.pdf	22/02/2016 07:21:27	Maria das Graças Braga Ceccato	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE _ TERMO DE ASSENTIMENTO 06.08.15.pdf	06/08/2015 19:35:17		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE E TERMO DE ASSENTIMENTO 18082014.pdf	18/08/2014 10:25:54		Aceito
Folha de Rosto	folha de rosto de pesquisa.pdf	22/04/2014 12:56:47		Aceito
Outros	31192914pareceme.pdf	04/05/2018 11:42:04	Vivian Resende	Aceito
Outros	31192914aprovacaoemenda.pdf	04/05/2018 11:42:17	Vivian Resende	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901

UF: MG Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Página 02 de

Continuação do Parecer: 2.635.707

Não

BELO HORIZONTE, 04 de Maio de 2018

Assinado por:
Vivian Resende

(Coordenador)

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

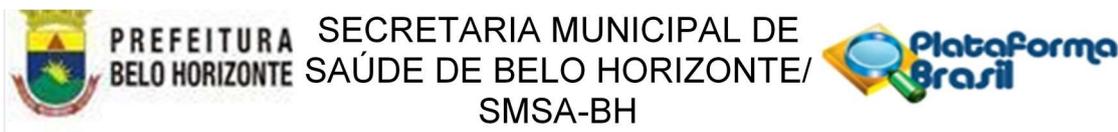
Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Página 03 de 03

ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efetividade da terapia antirretroviral em pessoas vivendo com HIV/tuberculose, HIV/hanseníase ou HIV / leishmaniose visceral em Belo Horizonte **Pesquisador:** Maria das Graças Braga Ceccato **Área Temática:**

Versão: 1

CAAE: 31192914.3.3002.5140

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS **Patrocinador**

Principal: Universidade Federal de Minas Gerais

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.451.291

Apresentação do Projeto:

Estudo analítico do tipo coorte prospectiva, realizado no HEM, CTR/DIP - Orestes Diniz e Centro de Aconselhamento e Testagem Sagrada Família, Belo Horizonte. Serão avaliados indivíduos infectados pelo HIV/aids, em tratamento, independente do tempo de sua utilização da TARV, com autonomia mínima para responder às entrevistas, com idade igual ou superior a 13 anos, inscrito no HEM, mono infectados e diagnosticados com TB ou hanseníase ou LV. Os pacientes serão recrutados em setembro de 2015 e serão acompanhados por no mínimo um e no máximo de 12 meses. A medida de efetividade do tratamento antirretroviral será coletada no 1º, 3º, 6º e 12º mês de acompanhamento e comparada com as medidas laboratoriais coletadas dos prontuários na avaliação basal. A amostra foi calculada a partir do total de 1620 pacientes em uso da TARV vinculados ao HEM. Foram considerados: a) pacientes somente com infecção pelo HIV (n=1190), incidência a priori de 50%, devido a heterogeneidade dos eventos avaliados, nível de significância de 5%, intervalo de confiança de 95%, efeito de desenho igual a um, com uma perda de 10% totalizando

291 indivíduos; b) pacientes co infectados HIV: tuberculose, leishmaniose e hanseníase (n=430) (dados obtidos segundo a dispensação da farmácia da HEM), incidência a priori de 50%, devido a heterogeneidade dos eventos avaliados, nível de significância de 5%, intervalo de confiança de

Endereço: Rua Frederico Bracher Júnior, 103/3º andar/sala 02

Bairro: Padre Eustáquio

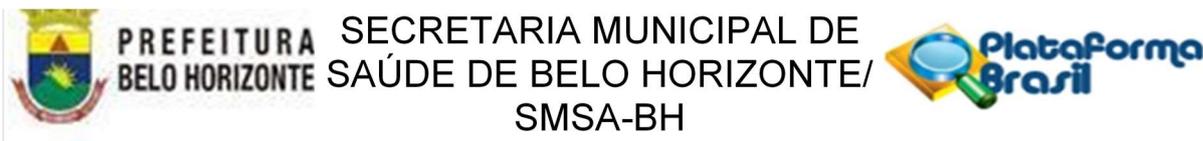
CEP: 30.720-000

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3277-5309

E-mail: coep@pbh.gov.br



95%, efeito de desenho igual a um, com uma perda de 10% totalizando 224 indivíduos (total 515). A pesquisa será conduzida de acordo com a Resolução 466/2012. O TCLE será aplicado de acordo com o modelo em anexo (Apêndice I). Para as pessoas com idade entre 13 e 17 anos, será solicitada a autorização e assinatura do TCLE pelos responsáveis legalmente. Os dados necessários ao desenvolvimento deste estudo serão obtidos, a partir da utilização dos seguintes instrumentos: TCLE, Folha de cadastro do indivíduo, Formulário A–entrevista basal, Formulário B–questionário de qualidade de vida, escala de ansiedade e depressão e escala de adesão terapêutica Formulário C–questionário de acompanhamento, contendo dados do tratamento farmacológico específico para cada infecção, Formulário D para coleta de dados secundários. Será realizada a entrevista basal (Formulário A) e aplicados os instrumentos de Avaliação da Qualidade de Vida da Organização Mundial da Saúde (WHOQOL-bref), da

Escala

Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HAD) e da Escala de Adesão Terapêutica de oito itens de Morisky (MMAS-8) validada (Formulário B). A entrevista basal contém dados socioeconômicos e demográficos, de comportamento e estilo de vida, perfil de utilização de medicamentos, compreensão da prescrição e das orientações recebidas quanto à terapia medicamentosa, convivência com o tratamento ARV, utilização de serviços de saúde e apoio social e psicológico. O nível de compreensão dos indivíduos sobre o farmacoterapia será medido após consulta e ou dispensação de medicamentos por meio de perguntas relativas aos itens: nome, dose, frequência de administração, RAMs, indicação, duração do tratamento, precauções de uso ou situações que requerem uma especial vigilância durante o uso e recomendações quanto à alimentação. Para avaliar a convivência do paciente com o tratamento, será aplicado um questionário de avaliação de dificuldades e facilidades com o uso de ARV, desenvolvido com base em análise qualitativa e revisão bibliográfica prévias (ALMEIDA, 2014), para posterior validação. Nas visitas de seguimento, os participantes serão entrevistados quanto à ocorrência de trocas ou ajustes no tratamento ARV ou da coinfeção e RAMs a esses tratamentos. O formulário B será novamente aplicado para medir a qualidade de vida, sintomas de ansiedade e depressão e adesão à TARV. O formulário para coleta de dados inclui medidas de efetividade (registro de contagem de linfócitos T CD4+ e registro de quantificação de carga viral) e dados sobre a farmacoterapia (registros de RAMs, trocas de medicamentos e ajustes).

Objetivo da Pesquisa:

Hipótese:

Endereço: Rua Frederico Bracher Júnior, 103/3º andar/sala 02

Bairro: Padre Eustáquio

CEP: 30.720-000

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3277-5309

E-mail: coep@obh.gov.br

Hipóteses principais: O impacto das coinfeções HIV/tuberculose, HIV/hanseníase e HIV/leishmaniose visceral na efetividade da terapia antirretroviral varia segundo as dimensões:

- Características demográficas, sociais, de estilo de vida e de comorbidades das pessoas;
- Características da doença principal, coinfeções e do tratamento.

Objetivo Primário:

Avaliar a efetividade da terapia antirretroviral em pessoas vivendo com HIV/tuberculose, HIV/hanseníase ou HIV/leishmaniose visceral em três Serviços Referência, em Belo Horizonte.

Objetivo Secundário:

- 3.2.1 Descrever a prevalência das coinfeções em PVHA em tratamento;
- 3.2.2 Avaliar as características sócio demográficas, econômicas, comportamentais, clínicas, laboratoriais, psicossociais e qualidade de vida em relação às coinfeções;
- 3.2.3 Descrever as características relacionadas ao tratamento farmacológico, profissionais de saúde e ao serviço de saúde;
- 3.2.4 Avaliar o nível de compreensão em relação ao tratamento antirretroviral;
- 3.2.5 Descrever a frequência das reações adversas aos medicamentos no tratamento das coinfeções;
- 3.2.6 Validar um questionário de avaliação de dificuldades (escala ADARV) e facilidades (escala AFARV) relacionadas ao uso de antirretrovirais;
- 3.2.7 Avaliar a não adesão ao tratamento antirretroviral;
- 3.2.8 Mensurar a complexidade da farmacoterapia;
- 3.2.9 Avaliar os fatores independentemente associados com a efetividade do tratamento.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

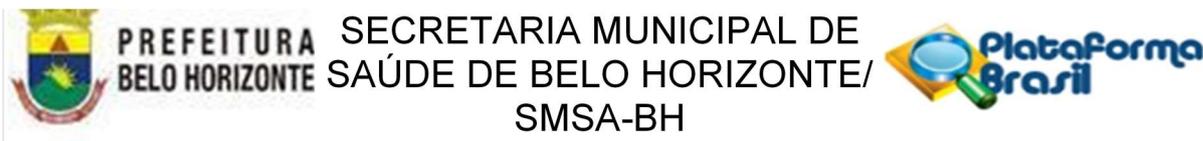
Consideramos que os objetivos da pesquisa são relevantes e o alcance dos objetivos propostos possibilitará conhecimentos adicionais sobre o objeto estudado, estando está bem embasada e com metodologia adequada.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Riscos:

Os riscos às pessoas participantes estão relacionados aos possíveis desconforto ou constrangimento durante a entrevista. Os participantes do estudo terão seus dados garantidos sob sigilo na informação dos dados e privacidade pela equipe de pesquisadores.

Benefícios:



O estudo terá os seguintes benefícios:

- Conhecer a prevalência das principais coinfeções HIV/tuberculose, HIV/hanseníase e HIV/LV no Hospital Eduardo de Menezes, CTR/DIP - Orestes Diniz e Centro de Aconselhamento e Testagem Sagrada Família que poderá impactar na gestão pública;
- Conhecer a qualidade e estilo de vida das PVHIV coinfectadas;
- Identificar os fatores associados com a efetividade da terapia antirretroviral nas coinfeções;
- Propor intervenções para aumentar adesão a TARV;
- Implantação de indicadores de qualidade da gestão clínica.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A Folha de Rosto assinada pelo(a) pesquisador(a) Maria das Graças Braga Ceccato e pelo representante da Instituição proponente foi devidamente apresentada.

Carta de anuência da Instituição Coparticipante da pesquisa foi apresentada.

O TCLE foi apresentado com linguagem clara, acessível aos possíveis participantes da pesquisa e contém contatos do pesquisa.

Recomendações:

- 1) incluir nos modelos de TCLEs e TALE os dados de contato do CEP da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte: Rua Frederico Bracher Júnior, 103/3º andar - Padre Eustáquio - Belo Horizonte - MG. CEP: 30.720-000 Telefone: 3277-5309;

- 2) incluir em todos os modelos de TCLE e TALE informações relativas à garantia de reparação dos danos causados na execução da pesquisa e do reembolso no caso de gastos em decorrência de sua participação na pesquisa, segundo a Resolução 466/12:IV.3 - O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido deverá conter, obrigatoriamente: ... g) explicitação da garantia de ressarcimento e como serão cobertas as despesas tidas pelos participantes da pesquisa e dela decorrentes; e h) explicitação da garantia de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

- 3) incluir no modelo de TCLE o destino do instrumentos de coleta de dados a serem adotados na pesquisa. Se há o planejamento de se armazenar os dados, imagens ou transcrições de fitas, após o término do prazo prescrito na Resolução CNS 466/12, explicar durante quanto tempo, e quem será o responsável pela guarda do material e local da guarda. Segundo a resolução CNS 466/12, cabe ao pesquisador “manter em arquivo, sob sua guarda, por 5 (cinco) anos, os dados da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP”.

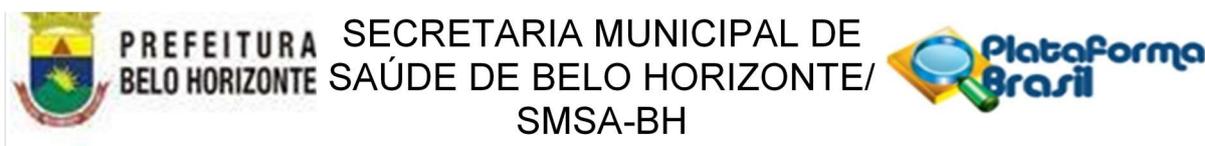
Endereço: Rua Frederico Bracher Júnior, 103/3º andar/sala 02

Bairro: Padre Eustáquio **CEP:** 30.720-000

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3277-5309

E-mail: coep@pbh.gov.br



4) Incluir no modelo de TCLE informações relativas aos possíveis riscos e desconfortos que a pesquisa poderá trazer ao participante (descrever todos os riscos e desconfortos possíveis pois, segundo a Resolução 466/12 "... toda pesquisa com seres humanos envolve risco em tipos e gradações variados.

Quanto maiores e mais evidentes os riscos, maiores devem ser os cuidados para minimizá-los e a proteção oferecida pelo Sistema CEP/CONEP aos participantes. Quanto a este tema, a mesma Resolução preconiza: "...IV.3 - O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido deverá conter, obrigatoriamente: ... b) explicitação dos possíveis desconfortos e riscos decorrentes da participação na pesquisa, além dos benefícios esperados dessa participação e apresentação das providências e cautelas a serem empregadas para evitar e/ou reduzir efeitos e condições adversas que possam causar dano, considerando características e contexto do participante da pesquisa ...".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não encontrando objeções éticas, recomendo a aprovação do projeto Efetividade da terapia antirretroviral em pessoas vivendo com HIV/tuberculose, HIV/hanseníase ou HIV / leishmaniose visceral em Belo Horizonte.

Considerações Finais a critério do CEP:

Salienta-se que o sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.

O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou, aguardando seu parecer, exceto nos casos previstos na Resolução CNS 466/12. Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser previamente apresentadas para apreciação do CEP através da Plataforma Brasil, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Relatórios semestrais, a partir da data de aprovação, devem ser apresentados ao CEP para acompanhamento da pesquisa. Ao término da pesquisa deve ser apresentado relatório final.



Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_664276_E3.pdf	22/02/2016 07:22:25		Aceito
Parecer Anterior	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_1174520_E1.pdf	22/02/2016 07:21:27	Maria das Graças Braga Ceccato	Aceito
Outros	CartadeanuenciaGeas.pdf	22/02/2016 07:12:51	Maria das Graças Braga Ceccato	Aceito
Outros	Cartadeanuenciasagradafamilia.pdf	19/02/2016 10:32:04	Maria das Graças Braga Ceccato	Aceito
Outros	justificativadaemenda1E2E3.pdf	19/02/2016 10:30:42	Maria das Graças Braga Ceccato	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	EFETIVIDADEDEATERAPIAANTIRRETR OVIRAL160216.pdf	19/02/2016 10:27:50	Maria das Graças Braga Ceccato	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE _ TERMO DE ASSENTIMENTO 06.08.15.pdf	06/08/2015 19:35:17		Aceito
Outros	Justificativa da emenda.pdf	22/07/2015 17:42:29		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE E TERMO DE ASSENTIMENTO 18082014.pdf	18/08/2014 10:25:54		Aceito
Folha de Rosto	folha de rosto de pesquisa.pdf	22/04/2014 12:56:47		Aceito
Outros	Termo Compromisso Assinaturas.pdf	14/04/2014 15:10:40		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 15 de Março de 2016

**Assinado por:
Eduardo Prates Miranda**



PREFEITURA
BELO HORIZONTE

SECRETARIA MUNICIPAL DE
SAÚDE DE BELO HORIZONTE/
SMSA-BH



(Coordenador)

ANEXO C – Artigo

ALTERAÇÃO NO ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA: COORTE EM INDIVÍDUOS EM USO DE DOLUTEGRAVIR

Autores: Cléssius Ribeiro de Souza¹, Simone Furtado dos Santos¹, Micheline Rosa Silveira¹, Maria das Graças Braga Ceccato¹

1 - Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG - Brasil

Resumo

Objetivo: Avaliar as alterações na variação do IMC entre PVHIV após o início ou modificação da TARV para regime terapêutico com DTG.

Métodos: Coorte retrospectiva e prospectiva de indivíduos cadastrados em uma unidade de serviço referência no tratamento de PVHIV de Belo Horizonte, que iniciaram ou passaram a fazer uso de DTG por meio de troca na TARV de fevereiro/2017 a março/2020. Foram utilizados dados secundários dos prontuários clínicos, dos sistemas Sistema Logístico de Medicamentos e Sistema de Controle de Exames Laboratoriais referentes ao peso, à contagem de células TCD4+, carga viral, data de nascimento, e características sociodemográficas. As análises da variação do IMC nos períodos estabelecidos em intervalos semanais de 1-24(t₁), 25-48(t₂), 49-72(t₃) e 73-96(t₄) foram realizadas por meio do teste de Wilcoxon e do modelo de equações de estimações generalizadas (GEE), com nível de significância de 5%.

Resultados: Nos 614 indivíduos, a idade média foi de 38,4 anos, maioria de homens (85,8%) e com 52,3% em uso de DTG. Indivíduos que iniciaram a TARV com DTG ou que estavam imunossuprimidos apresentaram aumento no IMC significativamente maior em relação àqueles que fizeram a troca para DTG ou que não estavam imunossuprimidos (p-valor<0,05). Em média, a variação do IMC no grupo que iniciou a TARV com DTG foi de 1,02 Kg/m² em 96 semanas e de 0,56 Kg/m² no grupo que fez a troca para DTG (p-valor<0,05). Foram associadas as alterações no IMC o tempo de uso do DTG, o tipo de TARV, o *status* imunológico, nutricional e a idade (p-valor<0,05).

Conclusões: Os resultados sugerem que o uso de DTG está relacionado ao ganho de peso em ambos os grupos, porém, para os indivíduos em início de TARV em uso de DTG, o ganho de peso foi significativamente maior, podendo levar com mais facilidades ao desenvolvimento de comorbidades como a obesidade.

Descritores: Dolutegravir. Inibidor da integrase. Terapia antirretroviral. Índice de Massa Corpórea. IMC.

1 Introdução

O desenvolvimento e a introdução da terapia antirretroviral (TARV) combinada trouxe significativa contribuição para o aumento da expectativa de vida das pessoas vivendo com o HIV (PVHIV), por meio da restauração da imunidade, retardo da progressão da doença, e diminuição da morbimortalidade ^{1,2}.

No Brasil, desde 2017, a TARV de primeira linha estabelecida para adultos, excluindo gestantes, é a combinação de tenofovir (TDF) com lamivudina (3TC), ambos inibidores da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo (ITRN), associados ao dolutegravir (DTG), um inibidor de integrase (INI). A dose diária recomendada é um comprimido de TDF/3TC (300mg/300mg) mais um comprimido DTG (50mg)³.

Com a introdução da TARV, a recuperação do peso corporal entre as PVHIV, após iniciar o tratamento, especialmente entre aquelas com baixo índice de massa corpórea (IMC) basal, baixa contagem de linfócitos do tipo T-CD4 e alta carga viral, foi associada a uma melhor sobrevida e recuperação imunológica. ^{4,5}. Contudo, o excesso de peso é um fator de risco conhecido para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e diabetes *mellitus* na população em geral e uma preocupação crescente entre PVHIV ⁶.

Foi demonstrado em estudos clínicos que indivíduos em uso de DTG aumentam, significativamente, seu peso corporal quando comparados com aqueles em uso de outros esquemas farmacoterápicos ⁷. A influência do DTG no IMC, no entanto, é pouco explorada na literatura. Ainda não há clareza absoluta sobre os mecanismos pelo quais o DTG e outros INI promovem alterações metabólicas que proporcionam o ganho de peso nos indivíduos, mas há uma hipótese de ação inflamatória no tecido adiposo proveniente da infecção pelo HIV e da própria TARV ⁸.

O objetivo com esse estudo foi avaliar longitudinalmente as alterações no IMC entre PVHIV após o início ou modificação da TARV para regime terapêutico com DTG e seus fatores associados.

2 Métodos

Realizamos uma coorte retrospectiva e prospectiva, no período de fevereiro/2017 a março/2020, na qual foi avaliada como desfecho principal a alteração no índice de

massa corpórea (IMC) das PVHV. A amostra de indivíduos foi selecionada no Centro de Testagem e Aconselhamento Sagrada Família (CTA/SF), um centro de referência da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte (MG) no atendimento à população em geral para a realização de testes de diagnóstico rápido e laboratorial da infecção pelo HIV e outras doenças sexualmente transmissíveis, além de acompanhamento e tratamento das PVHIV vinculadas a ele. Foram incluídos no estudo todos os indivíduos cadastrados para o atendimento no CTA/SF, com 18 anos ou mais de idade, que iniciaram a TARV com DTG ou que passaram a fazer uso de DTG por meio de troca na TARV. Foram excluídos os indivíduos que não possuíam registro de peso, altura, contagem de linfócitos TCD4+ ou carga viral antes da data de início de uso do DTG, indivíduos com registros de peso corporal superiores ao período de seis meses antes do uso inicial ou troca da TARV para regimes com DTG; que não iniciaram o acompanhamento e tratamento no CTA/SF; não realizaram acompanhamento clínico na unidade de serviço; que fizeram uso de profilaxia pós exposição antes do uso de DTG; que se submeteram a cirurgia bariátrica durante o período observacional e mulheres grávidas ou que ficaram grávidas durante o período da pesquisa. Para definição do ponto zero, foram coletados por meio dos prontuários clínicos dados de peso, pressão arterial, altura, carga viral e contagem de linfócitos TCD4+ atribuída aos indivíduos na data mais próxima antes do início do uso do DTG. Após o início do uso de DTG foram coletados seis dados sequenciais de peso e pressão arterial disponíveis nos prontuários clínicos que foram registrados durante as consultas médicas, farmacêuticas ou ainda no momento da dispensação dos medicamentos aos indivíduos, podendo chegar no tempo máximo de 96 semanas de coleta de dados. O Sistema Logístico de Medicamentos (SICLOM) e o Sistema de Controle de Exames Laboratoriais (SISCEL) foram utilizados para coleta de dados referentes à contagem de linfócitos TCD4+, carga viral, data de nascimento, autodefinição étnica, sexo, estado civil e escolaridade.

Como variável dependente, o IMC de cada indivíduo foi estabelecido dividindo a massa corpórea em quilograma (Kg) pelo quadrado da altura em metros (m), a variação do IMC final e inicial em cada período. Os tempos para avaliação das alterações no IMC dos indivíduos foram agrupados em cinco períodos distintos: inicial (t_0) 1 a 24 (t_1); 25 a 48 (t_2); 49 a 72 (t_3) e 73 a 96 (t_4) semanas. Os dados de IMC foram categorizados em baixo peso ($<18,5 \text{ Kg/m}^2$) eutrófico ($18,5 \leq x < 25,0 \text{ Kg/m}^2$) sobrepeso

($25 \leq x < 30,0$) e obeso ($\geq 30 \text{ Kg/m}^2$) conforme o estado nutricional de adultos preconizados pela Organização Mundial da Saúde ⁹. Foram estabelecidas como variáveis independentes as características sociodemográficas (sexo, idade, cor da pele, escolaridade, estado civil), clínicas (peso, pressão arterial, *status* imunológico (TCD4+), carga viral) e aquelas relativas à farmacoterapia (esquema farmacoterápico inicial com DTG, esquema farmacoterápico inicial sem DTG) além do tempo de uso. Definiu-se como imunossuprimidos aqueles indivíduos nos quais a contagem de linfócitos TCD4+ apresentou resultado menor que 200 cel/mm^3 e, não imunossuprimidos aqueles cujo valor foi maior que 200 cel/mm^3 . A carga viral (CV) foi estabelecida em duas categorias: indivíduos com valores menores ou maiores que $50 \text{ cópias}/\mu\text{L}$. Foram considerados hipertensos indivíduos apresentavam valores de pressão arterial sistólica $\geq 140 \text{ mmHg}$ ou pressão arterial diastólica $\geq 90 \text{ mmHg}$, normotensos quando os valores da pressão arterial sistólica foram $< 140 \text{ mmHg}$ e a pressão arterial diastólica $< 90 \text{ mmHg}$.

Realizamos na análise descritiva medidas de tendência central para a variável idade e distribuição de frequências para as demais variáveis sociodemográficas e clínicas, relacionadas ao esquema farmacoterápico inicial. A uniformidade dos grupos, foram comparados por meio do teste Qui-quadrado de Pearson. A distribuição dos dados foi avaliada por meio do teste de Shapiro-Wilk. Nas análises univariadas, referentes ao esquema da TARV (início ou troca para esquemas com DTG), *status* imunológico (TCD4+ e carga viral) e sexo, foi realizado teste de Wilcoxon para avaliar a variação do IMC em cada período estabelecido. Nas análises multivariadas, por meio do modelo de equações de estimativas generalizadas (GEE)¹⁰⁻¹², realizou-se avaliações entre a variação do IMC inicial (t_0) e nos períodos subsequentes estabelecidos em intervalos semanais de 1-24(t_1), 25-48(t_2), 49-72(t_3) e 73-96(t_4) sendo considerados idade, faixa etária, sexo, cor da pele, anos de estudo, estado conjugal, TARV, *status* imunológico, nutricional e pressórico. Análises de multicolinearidade foram realizadas nos modelos por meio do fator de inflamação da variância (VIF). No ajuste ao modelo, primeiramente foi utilizado teste de Wald para estabelecer as variáveis que apresentaram significância estatística menor que 20%. Posteriormente, somente as variáveis que apresentaram significância estatística menor que 5% foram consideradas no modelo final. Foram avaliadas as alterações do IMC ocorridas ao longo do tempo nos diferentes grupos (em uso inicial de DTG ou em uso após a troca

por esquemas com a DTG), e a interação entre os fatores. Utilizou-se uma matriz de covariância autorregressiva de primeira ordem para verificação da relação dos efeitos. Para avaliar a matriz de covariância mais adequada ao modelo, foi utilizado o critério de quase-verossimilhança no modelo de independência corrigido (QIC), que é uma modificação do critério de informação de Akaike (AIC) para a análise do GEE. Quanto menor o QIC, melhor o ajuste do modelo ¹³. Todas as análises foram realizadas com o software R versão 4.0.2 e nível de significância de 5%.

Este estudo integra o projeto ECOART “Efetividade da terapia antirretroviral em pessoas vivendo com HIV, HIV/tuberculose, HIV/hanseníase ou HIV/leishmaniose visceral, aprovado pelos Comitês de Ética de Pesquisa da UFMG (CAAE-31192914.3.0000.5149) e do Secretaria de Municipal de Saúde de Belo Horizonte (CAAE-31192914.3.3002.5140).

3 Resultados

Foram identificados 1.007 indivíduos atendidos pelo CTA/SF que faziam uso de DTG em outubro/2019 (t_1). Desses, 614 cumpriam os critérios de elegibilidade para o estudo. Conforme a figura 1, a maioria das exclusões foram relacionadas a ausência de dados no prontuário clínico (191 indivíduos) e devido ao não acompanhamento clínico na unidade de serviço delimitada no estudo (151 indivíduos).

Dos indivíduos elegíveis, 52,3% iniciaram a TARV com DTG, tendo como esquema farmacoterápico a associação de DTG + TDF/3TC e 47,7% com outro esquema sem DTG, com o uso predominante da associação de EFV/TDF/3TC (26,1%). A média de idade foi 38,4 anos, com predominância da faixa etária de 21 a 40 anos (61,3%). A maioria dos indivíduos era do sexo masculino (85,8%) e com cor de pele parda (45,8%), solteiros, viúvos ou separados (77,7%), e com 12 anos ou mais de escolaridade (44,1%).

Nas características clínicas, 86,2% dos indivíduos apresentaram contagem de linfócitos TCD4+ ≥ 200 células/mm³ e 54,6 % carga viral ≥ 50 cópias/mL. A maioria se apresentava normotensos (79,0%) além de estarem dentro dos padrões normais de nutrição, perfazendo 54,6% dos indivíduos. (Tabela 1).

No geral, nas análises univariadas, indivíduos que iniciaram a TARV com DTG apresentaram aumento no IMC significativamente maior em relação aos indivíduos que fizeram a troca para DTG (p -valor $<0,05$) em todos os períodos analisados (Tabela 2, figura 2). No período da semana 96, o ganho no IMC foi de 1,02 Kg/m² para os indivíduos em uso inicial DTG e de 0,56 Kg/m² para o grupo que realizou a troca para esquemas contendo DTG. O mesmo foi observado para os indivíduos imunossuprimidos que, independentemente do esquema farmacoterápico, alteraram em maior magnitude o IMC quando comparados com os não imunossuprimidos (P -valor $\leq 0,001$) (Tabela 2, figura 2). Esse comportamento da alteração no IMC em indivíduos imunossuprimidos e com carga viral detectável (≥ 50 cópias/mL) foi semelhante aos indivíduos que iniciam a TARV com DTG. Em média, indivíduos imunossuprimidos tiveram ganho de 1,76 Kg/m² no IMC em 96 semanas. Embora também se observou um aumento no IMC para mulheres que iniciaram a TARV em uso de DTG em relação as que realizaram a troca para DTG, não foi evidenciado uma diferença estatisticamente significativa (p -valor $>0,05$). Também não foram observadas diferenças significativas na alteração do IMC entre os sexos (p -valor $>0,05$).

Foram associados a alteração do IMC, por meio da análise multivariada pelo método do GEE, as variáveis tempo de uso de DTG (p -valor $<0,001$), esquema de TARV com DTG (p -valor $<0,05$), que apresentaram TCD4+ <200 cel/ μ L (p -valor $<0,001$), que estavam com baixo peso nutricional (p -valor $<0,05$) e idade (p -valor $<0,05$). A cor da pele preta não apresentou associação significativa no modelo final, embora tenha apresentado significância estatística no modelo completo no período de 96 semanas em relação aos indivíduos brancos (p -valor $<0,05$). As demais variáveis, embora possam exercer uma influência no modelo final, não apresentaram associação significativa na alteração do IMC.

Os resultados apresentados na tabela 3 mostraram uma forte influência do tempo e *status* imunológico (TCD4+) na estimação do modelo, apresentando alta significância estatística (p -valor $<0,0001$) quando comparados com respectivos fatores de referência. Os resultados do teste de Wald para as variáveis nos modelos completo e final confirmaram as diferenças significativas das alterações do IMC ao longo do tempo presentes nas variáveis tempo, início com DTG, idade, quantidade de linfócitos CD4+ e *status* nutricional (p -valor $<0,05$). O teste de Wald apresentou a coerência no

ajuste do modelo (p -valor $<0,05$; $gl=19$). Excetuando a variável sexo no modelo completo, todas as demais apresentaram resultado do VIF superior a cinco, indicando probabilidade de multicolinearidade entre as variáveis independentes. Após o ajuste, todas as variáveis no modelo final apresentaram VIF muito próximo de um, indicando baixa probabilidade de ocorrências de multicolinearidade.

4 Discussão

O uso de esquemas antirretrovirais em indivíduos que iniciaram a TARV com DTG ou naqueles que fizeram a troca para esquemas contendo DTG sugerem um aumento no IMC em ambos os grupos. Para o primeiro grupo, o ganho de peso foi significativamente maior, podendo levar com mais facilidades ao desenvolvimento de comorbidades como a obesidade, dependendo do *status* nutricional inicial. O tempo de uso do DTG, início da TARV com DTG, *status* (TCD4+ <200 cel/ μ L), indivíduos com baixo peso e idade foram associados ao aumento no IMC.

A distribuição entre as variáveis sociodemográficas na amostra se mostrou diversificada, embora haja alguns parâmetros que se aproximam das características PVHIV do Brasil. Segundo o Boletim Epidemiológico HIV/AIDS 2019 do Ministério da Saúde do Brasil¹⁴, as notificações da infecção pelo HIV foram compostas por maioria de homens (69%), pardos (41,5%) e com idade na faixa de 20-34 anos (52,7%).

As diferenças quantitativas da composição dos grupos em relação aos dados clínicos eram esperadas. Foram dois grupos distintos, um no qual os indivíduos iniciaram a TARV com DTG pós diagnóstico da infecção HIV, ou seja, com vírus circulante em níveis detectáveis, e o outro onde os indivíduos já haviam iniciado a TARV, nos quais houve troca para esquemas com DTG após remissão da carga viral. O primeiro apresentou um número elevado de indivíduos com alta carga viral (≥ 50 cópias/mL) (98,1%). O segundo apresentou um alto número de indivíduos com baixa carga viral (<50 cópias/mL). Foram encontrados 43 esquemas diferentes de TARV no grupo que realizou a troca da terapia para esquemas com DTG, sendo o esquema contendo o esquema TDF+3TC+EFV predominante.

Com relação ao *status* nutricional inicial, o maior percentual de indivíduos com baixo peso e eutróficos (66,9%) no grupo que iniciou a TARV com DTG é coerente com as condições clínicas apresentadas e largamente mencionada na literatura. Indivíduos

com alta carga viral, com sistema imunológico debilitado tendem a apresentar lipodistrofia com perda de peso¹⁵. No entanto, aproximadamente 40% dos indivíduos estavam com *status* nutricional de sobrepeso ou obeso. Para essa população, a TARV com DTG pode requerer um cuidado ou monitoramento às alterações no peso. Ao longo do tempo, foi observado um aumento na proporção de indivíduos classificados com sobrepeso e obesos, principalmente entre os indivíduos que iniciaram a TARV com DTG. Após 48 e 96 semanas foi observado, respectivamente, um aumento 4,3% e de 6,8% na composição dos grupos conforme a classificação nutricional. Esses resultados corroboram com estudos de Bakal¹⁶ et al., que apontou o uso de INI no início da TARV e IMC inicial mais elevado como fatores de risco para o desenvolvimento da obesidade.

Os resultados obtidos com o grupo em início de TARV com DTG foram semelhantes aos resultados de ensaios clínicos randomizados e coortes já realizadas. Houve aumento significativo (1,02 Kg/m²) no IMC dos indivíduos, no período de 96 semanas. Indivíduos do sexo feminino apresentaram um aumento médio no IMC superior ao observado nos indivíduos do sexo masculino (1,23 kg/m² versus 1,00 Kg/m²). Esses resultados devem ser vistos com cautela, uma vez que o número de mulheres nesse estudo foi pequeno (14,2%). Embora essa diferença não seja significativa, os resultados tendem a corroborar com a maioria dos resultados de ensaios clínicos já realizados. Venter.¹⁷ et al. (2019), demonstraram um aumento significativo no peso em homens (3,0 Kg) e em mulheres (3,2 Kg) após 48 semanas de uso de TDF+FTC+DTG. Os resultados de Sax¹⁸ et al. (2019), demonstraram um aumento médio de 3,24 kg em indivíduos em uso de DTG associado a FTC e 3TC ou TAF com destaque para um maior aumento entre mulheres negras.

A imunossupressão (TCD4+ < 200 cel/μL) foi fator fortemente associado a recuperação do peso pelos indivíduos após o início da TARV (p-valor < 0,0001). Em outros estudos como os de Sax¹⁸ et al. (2019), Bakal et al.¹⁶ (2018), e Yuh et al.⁵ (2015), a imunossupressão também foi descrita como fator associado. A baixa contagem inicial de células TCD4+ e o alto valor basal do RNA-HIV-1 do HIV, principalmente nos indivíduos iniciados na TARV com DTG, foi correlacionado com o ganho de peso em nossos modelos. Esses resultados apoiam uma contribuição do processo da reconstituição imune que ocorre em PVHIV e que estão iniciando o TARV¹⁶. No grupo em uso de TARV que realizou a troca para esquemas com DTG o comportamento na

alteração do IMC foi atenuado, provavelmente relacionado à um sistema imune já restabelecido por meio TARV no controle da replicação viral, produção e manutenção de linfócitos TCD4+. A recuperação do peso pode ser desejável em alguns indivíduos, principalmente naquele com baixo peso, mas também pode contribuir para o ganho de peso excessivo em indivíduos com infecção pelo HIV em estágio inicial e nos eutróficos ou com sobrepeso. Estudos recentes demonstraram alterações de gordura, principalmente ganho de gordura e mudanças nas vias metabólicas, catabólicas e armazenamento de lipídios em indivíduos que fazem uso de TARV, que, diferentemente da lipodistrofia, são agravadas pelo aumento da prevalência mundial de obesidade¹⁵. Com o uso da TARV, a infecção pelo HIV passou a ser considerada uma doença crônica, porém, a melhora da qualidade de vida desses indivíduos trouxe outras preocupações de doenças crônicas não transmissíveis prevalentes na população em geral, como o diabetes, doenças cardiovasculares e hipertensão arterial. Por isso, alterações antropométricas e metabólicas têm sido um motivo de preocupação em pessoas vivendo com HIV, pois contribuem para um risco mais elevado de desenvolvimento das doenças cardiovasculares e metabólicas, podendo ainda afetar a autoestima dessa população¹⁹.

Ainda que não tenha sido encontrada correlação entre a idade e a variação do IMC na análise univariada, houve uma influência positiva e significativa no modelo multivariado (p -valor $<0,001$). Esse resultado corrobora com os estudos realizados por Koethe al.²⁰ (2016) e Debroy et al.⁶ (2019), nos quais foi demonstrada associação, em modelo multivariado, da idade aproximada de 35 anos e maiores de 36 anos, respectivamente, além do quantitativo baixo de células TCD4+ ao aumento do IMC em indivíduos que iniciaram a TARV. O mecanismo para esse comportamento pode estar relacionado a redução no processo de renovação lipídica o qual é afetado pela idade na população em geral. Com o decorrer do tempo o tecido adiposo tende a diminuir o volume das células, porém, promovem hiperplasia com o aumento significativo no número de adipócitos²¹. Outros fatores como a diminuição de testosterona e estrógenos também estão associados com a idade, levando a acúmulo de gordura pelo corpo^{22,23}.

O tempo de uso de DTG foi o principal fator para as alterações no IMC em ambos os grupos, em indivíduos que iniciaram a TARV com DTG ou naqueles que fizeram a troca para esquemas com DTG, em relação ao início da terapia (p -valor $<0,0001$).

Também foi observada uma diferença significativa entre eles (p -valor $<0,0001$), quando comparados nos mesmos períodos de tempo. Esses resultados corroboram com os estudos de Debroy⁶ et al. (2019), Sax et al.¹⁸ (2019), Hill et al.²⁴ (2019), nos quais foram demonstrados aumento no peso corporal e conseqüentemente no IMC em indivíduos em uso de TARV, com maior ganho para aqueles em uso de INI. Em uma coorte com 22.972 pessoas vivendo com HIV nos EUA, indivíduos que iniciaram a TARV com INI aumentaram em média 5,9 Kg em cinco anos. Os que fizeram uso de ITRNN e IP aumentaram o peso em 3,7 Kg e 5,5 Kg, respectivamente²⁵. Nos estudos de Koethe et al.²⁰ (2016), foram verificados em mais de 14.000 indivíduos que após três anos de TARV, 22% dos indivíduos que no início do estudo estavam com índice de massa corporal normal (IMC, 18,5–24,9 kg / m²) passaram a ter sobrepeso (IMC 25–29,9 kg / m²) e 18% daqueles com sobrepeso no início do estudo passaram a ter obesidade (IMC >30 Kg/m²).

Esse estudo possui limitações que incluem a ausência de dados referente a ingestão calórica, consumo de bebidas alcoólicas, uso concomitante de outros medicamentos ou nível de atividade física dos indivíduos. Não foram utilizadas outras medidas antropométricas, como circunferência abdominal ou relação cintura quadril. A amostra apresentou um baixo número de indivíduos do sexo feminino aumentando a margem de erro das alterações no IMC. Por fim, as medidas do peso foram registradas nos prontuários clínicos em períodos aleatórios, sem o estabelecimento de um intervalo regular para as consultas.

Como pontos fortes o estudo apresentou um número elevado de indivíduos nos dois grupos avaliados o que possibilitou as comparações, uma diversificação dos indivíduos em relação aos anos de estudo, cor da pele e o tempo de acompanhamento. Além disso, até o momento, esse é o primeiro estudo no Brasil que avaliou concomitantemente alterações no IMC em indivíduos que iniciaram ou realizaram a troca na TARV para esquemas com DTG.

O uso de esquemas antirretrovirais contendo dolutegravir sugerem um aumento no peso com conseqüente alteração no IMC em ambos os grupos avaliados, em indivíduos iniciando ou naqueles que fizeram a troca na TARV para DTG. Para os indivíduos que iniciaram a TARV com DTG, o ganho de peso foi significativamente maior, podendo levar com mais facilidades ao desenvolvimento de comorbidades

como a obesidade, dependendo do *status* nutricional inicial. Fatores como o tempo de uso do DTG, iniciar a TARV diretamente com o DTG, *status* imunológico relacionado a contagem de linfócitos TCD4+ < 200 cel/ μ L, indivíduos com IMC < 18,5 Kg/m² e idade foram associados ao aumento no IMC dos indivíduos. Os efeitos das alterações no IMC com o uso do DTG relacionados ao sexo feminino e a cor da pele, precisam de evidências adicionais para se obter resultados mais confiáveis.

Esses resultados evidenciam a importância da orientação de todo o corpo clínico no atendimento as PVHIV, principalmente em indivíduos com sobrepeso ou obesos que iniciam a TARV com DTG, relacionados as possíveis alterações na massa corporal as quais podem desenvolver outras comorbidades, principalmente a obesidade.

6 Referências

1. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration, A. *et al.* Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *lancet. HIV* **4**, e349–e356 (2017).
2. Castelo Filho, A. & Pott-Junior, H. Simplificação do tratamento antirretroviral combinado na prática clínica. *Brazilian J. Infect. Dis.* **2**, 107–111 (2016).
3. BRASIL. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o manejo da infecção pelo hiv em adultos. in *Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde* 410 (2018, 2018).
4. Obry-Roguet, V. *et al.* Risk factors associated with overweight and obesity in HIV-infected people: Aging, behavioral factors but not cART in a cross-sectional study. *Med. (United States)* **97**, (2018).
5. Yuh, B. *et al.* Weight change after antiretroviral therapy and mortality. *Clin. Infect. Dis.* **60**, 1852–1859 (2015).
6. Debroy, P. *et al.* Progressive increases in fat mass occur in adults living with HIV on antiretroviral therapy, but patterns differ by sex and anatomic depot. *J. Antimicrob. Chemother.* **74**, (2019).
7. Eckard, A. R. & McComsey, G. A. Weight gain and integrase inhibitors. *Curr. Opin. Infect. Dis.* **33**, 10–19 (2020).
8. Lake, J. E. The Fat of the Matter: Obesity and Visceral Adiposity in Treated HIV Infection. *Current HIV/AIDS Reports* vol. 14 (2017).
9. WHO. BMI Classification. *Global Database on Body Mass Index* https://web.archive.org/web/20090418181049/http://www.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html (2004).
10. Halekoh, U., Højsgaard, S. & Yan, J. The R package geepack for generalized estimating equations. *J. Stat. Softw.* **15**, 1–11 (2006).
11. Hubbard, A. E. *et al.* To GEE or not to GEE: Comparing population average and

- mixed models for estimating the associations between neighborhood risk factors and health. *Epidemiology* **21**, 467–474 (2010).
12. Santos Pinto Guimarães, L., Naomi Hirakata, V. & Alegre, P. Use of the Generalized estimating equation model in longitudinal data analysis. *Rev. HCPA* **32**, 503–511 (2012).
 13. Cui, J. QIC program and model selection in GEE analyses. *Stata J.* **7**, 209–220 (2007).
 14. BRASIL. Boletim Epidemiológico HIV / Aids | 2019. in 72 (Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, 2019).
 15. Koethe, J. R. *et al.* HIV and antiretroviral therapy-related fat alterations. *Nat. Rev. Dis. Prim.* **6**, (2020).
 16. Bakal, D. R. *et al.* Obesity following ART initiation is common and influenced by both traditional and HIV-/ART-specific risk factors. *J. Antimicrob. Chemother.* **73**, (2018).
 17. Venter, W. D. F. *et al.* Dolutegravir plus two different prodrugs of tenofovir to treat HIV. *N. Engl. J. Med.* **381**, 803–815 (2019).
 18. Sax, P. E. *et al.* Weight Gain Following Initiation of Antiretroviral Therapy: Risk Factors in Randomized Comparative Clinical Trials. *Clin. Infect. Dis.* 1–11 (2019) doi:10.1093/cid/ciz999.
 19. Castro, A. D. C. O., Silveira, E. A., Falco, M. D. O., Nery, M. W. & Turchi, M. D. Overweight and abdominal obesity in adults living with HIV/AIDS. *Rev. Assoc. Med. Bras.* **62**, 353–360 (2016).
 20. Koethe, J. R. *et al.* Rising Obesity Prevalence and Weight Gain among Adults Starting Antiretroviral Therapy in the United States and Canada. in *AIDS Research and Human Retroviruses* vol. 32 (2016).
 21. Arner, P. *et al.* Adipose lipid turnover and long-term changes in body weight. *Nat. Med.* **25**, 1385–1389 (2019).

22. Oliveira, J., Peruch, M. H., Gonçalves, S. & Haas, P. Padrão hormonal feminino : menopausa e terapia de reposição Female hormone pattern : menopause and replacement therapy. *Rev. Bras. Análises Clínicas* **48**, 198–210 (2016).
23. Trabert, B. *et al.* NIH Public Access. **23**, 1881–1891 (2013).
24. Hill, A., Waters, L. & Pozniak, A. Are new antiretroviral treatments increasing the risks of clinical obesity? *J. virus Erad.* **5**, 41–43 (2019).
25. Bourgi, K. *et al.* Weight gain among treatment-naïve persons with HIV starting integrase inhibitors compared to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors or protease inhibitors in a large observational cohort in the United States and Canada. *J. Int. AIDS Soc.* **23**, 1–8 (2020).

7 Tabelas, quadros e figuras

Tabela 1: Características basais das pessoas vivendo com HIV, acompanhadas em um serviço de referência em Belo Horizonte, em uso inicial de DTG ou após troca para esquemas contendo DTG (n=614) (continua)

	População total (N = 614) n (%)	PVHIV em uso de TARV com DTG		p-valor
		Após troca para DTG (N = 293) n (%)	Em uso inicial de DTG (N = 321) n (%)	
Idade*				< 0,001
Média	38,4 (12,5)	43,8 (12,1)	33,4 (10,6)	
Mediana	35,7 (28,3-46,7)	42,1 (34,7-52,6)	30,2 (25,8-38,1)	
Faixa etária				< 0,001
18-20	11 (1,8)	0 (0)	11 (3,4)	
21-30	197 (32,1)	44 (15)	153 (47,7)	
31-40	179 (29,2)	90 (30,7)	89 (27,7)	
41-50	113 (18,4)	72 (24,6)	41 (12,8)	
51-60	74 (12,1)	58 (19,8)	16 (5)	
61-70	33 (5,4)	23 (7,8)	10 (3,1)	
71-80	6 (1)	5 (1,7)	1 (0,3)	
81-90	1 (0,2)	1 (0,3)	0 (0)	
Sexo				< 0,001
Feminino	87 (14,2)	64 (21,8)	23 (7,2)	
Masculino	527 (85,8)	229 (78,2)	298 (92,8)	
Cor da pele				0,088
Branca	229 (37,3)	115 (39,2)	114 (35,5)	
Parda	281 (45,8)	121 (41,3)	160 (49,8)	
Preta	62 (10,1)	31 (10,6)	31 (9,7)	
Não informada / outros	42 (6,8)	26 (8,9)	16 (5)	
Situação conjugal				< 0,001
Com cônjuge	68 (11,1)	38 (13)	30 (9,3)	
Sem cônjuge	477 (77,7)	205 (70)	272 (84,7)	
Não Informado	69 (11,2)	50 (17,1)	19 (5,9)	
Anos de estudo				< 0,001
1 a 3 anos	13 (2,1)	11 (3,8)	2 (0,6)	
4 a 7 anos	46 (7,5)	30 (10,2)	16 (5)	
8 a 11 anos	188 (30,6)	92 (31,4)	96 (29,9)	
12 e mais anos	271 (44,1)	106 (36,2)	165 (51,4)	
Não informada	96 (15,6)	54 (18,4)	42 (13,1)	
Status nutricional (IMC)				0,005
Baixo peso	42 (6,8)	13 (4,4)	29 (9)	
Eutrófico	335 (54,6)	149 (50,9)	186 (57,9)	
Sobrepeso	179 (29,2)	95 (32,4)	84 (26,2)	
Obeso	58 (9,4)	36 (12,3)	22 (6,9)	

Tabela 1: Características basais das pessoas vivendo com HIV, acompanhadas em um serviço de referência em Belo Horizonte, em uso inicial de DTG ou após troca para esquemas contendo DTG (n=614)

	População total (N = 614) n (%)	PVHIV em uso de TARV com DTG		p-valor
		Após troca para DTG (N = 293) n (%)	Em uso inicial de DTG (N = 321) n (%)	
Status pressórico				0,544
Hipertenso	129 (21)	58 (19,8)	71 (22,1)	
Normotenso	485 (79)	235 (80,2)	250 (77,9)	
TARV				< 0,001
DTG+TDF+3TC	321 (52,3)	0 (0)	321 (100)	
EFV+TDF+3TC	160 (26,1)	160 (54,6)	0 (0)	
RAL + Outros	30 (4,9)	30 (10,2)	0 (0)	
Outras	103 (16,8)	103 (35,2)	0 (0)	
Células TCD4+				< 0,001
< 200 cel/μL	85 (13,8)	9 (3,1)	76 (23,7)	
≥ 200 cel/μL	529 (86,2)	284 (96,9)	245 (76,3)	
Carga viral (RNA-HIV-1)				< 0,001
< 50 cópias/mL	279 (45,4)	273 (93,2)	6 (1,9)	
≥ 50 cópias/mL	335 (54,6)	20 (6,8)	315 (98,1)	

* Idade: Média (DP); Mediana (Intervalo interquartilico)

TARV: Terapia antirretroviral; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; RAL: Raltegravir; 3TC: Lamivudina; IMC: Índice de massa corpórea

Tabela 2: Análise univariada por meio do teste de Wilcoxon, das alterações do IMC nos períodos estabelecidos conforme uso do DTG, status imunológico e carga viral

Período (Semanas)	Em uso de dolutegravir Média (DP)		p-valor	Status Imunológico (Linfócitos TCD4+) Média (DP)		p-valor	Carga viral Média (DP)		p-valor
	uso inicial	uso após troca		< 200 cel/μL	≥ 200 cel/μL		< 50 cópias/ mL	≥ 50 cópias/ ml	
24	0,53 (1,24)	0,26 (0,86)	0,0209	1,31 (1,66)	0,25 (0,88)	< 0,001	0,28 (0,88)	0,50 (1,22)	0,0717
48	0,88 (1,76)	0,39 (1,19)	0,0061	1,86 (2,34)	0,41 (1,19)	< 0,001	0,37 (1,13)	0,87 (1,76)	0,0078
72	0,98 (1,88)	0,43 (1,33)	0,0027	2,06 (2,38)	0,49 (1,39)	< 0,001	0,36 (1,28)	1,00 (1,87)	< 0,001
96	1,02 (1,70)	0,56 (1,48)	0,0301	1,76 (1,99)	0,68 (1,50)	0,0017	0,43 (1,35)	1,07 (1,72)	0,0049

DP: Desvio padrão; DTG: Dolutegravir; TCD4+: Linfócitos do tipo TCD4+

Tabela 3: Resultados das análises multivariadas longitudinais referentes as alterações do IMC antes e após ajuste do modelo estatístico (Estimativas, erro padrão, teste de Wald, p-valor do modelo GEE)

	Modelo completo				Modelo final			
	Estimacão	Erro padrão	Wald	p-valor	Estimacão	Erro padrão	Wald	p-valor
(Intercepto)	0,518727	0,469461	1,22	0,2692	0,63231	0,24364	6,74	0,0095
Tempo [BT24]	0,349635	0,046234	57,19	< 0,0001	0,34933	0,04625	57,04	< 0,0001
Tempo [CT48]	0,59633	0,064909	84,4	< 0,0001	0,5961	0,06493	84,29	< 0,0001
Tempo [DT72]	0,708915	0,076503	85,87	< 0,0001	0,71267	0,07677	86,18	< 0,0001
Tempo [ET96]	0,855241	0,098174	75,89	< 0,0001	0,85708	0,09872	75,37	< 0,0001
Início DTG [Sim]	-0,0186	0,160638	0,01	0,9078	0,17219	0,06979	6,09	0,0136
Sexo [Masculino]	0,166956	0,118111	2	0,1575	-	-	-	-
Idade	0,000499	0,012075	0	0,967	0,00744	0,00283	6,92	0,0085
Faixa etária [18-20]	0,090822	0,295607	0,09	0,7587	-	-	-	-
Faixa etária [31-40]	-0,00626	0,131787	0	0,9621	-	-	-	-
Faixa etária [41-50]	0,301145	0,219706	1,88	0,1705	-	-	-	-
Faixa etária [51-60]	0,178562	0,335887	0,28	0,595	-	-	-	-
Faixa etária [61-70]	0,26476	0,479854	0,3	0,5811	-	-	-	-
Faixa etária [71-80]	-0,13042	0,601679	0,05	0,8284	-	-	-	-
Faixa etária [81-90]	-0,30057	0,724897	0,17	0,6784	-	-	-	-
TCD4+ [≥ 200 cel/μL]	-0,67579	0,137481	24,16	< 0,0001	-0,74683	0,13921	28,78	< 0,0001
Carga viral [> 50 cópias/mL]	0,216025	0,153538	1,98	0,1594	-	-	-	-
Cor da pele [Não informada /outros]	0,036678	0,141832	0,07	0,7959	-	-	-	-
Cor da pele [Parda]	0,047631	0,078262	0,37	0,5428	-	-	-	-
Cor da pele [Preta]	0,272026	0,121149	5,04	0,0247	-	-	-	-
Status nutricional [Eutrófico]	-0,3358	0,170227	3,89	0,0485	-0,33401	0,17268	3,74	0,0531
Status nutricional [Obeso]	-0,55239	0,197212	7,85	0,0051	-0,54483	0,19658	7,68	0,0056
Status nutricional [Sobrepeso]	-0,4267	0,175872	5,89	0,0153	-0,38956	0,1776	4,81	0,0283
Anos de estudo [12 e mais anos]	-0,05624	0,209541	0,07	0,7884	-	-	-	-
Anos de estudo [4 a 7 anos]	0,201476	0,238218	0,72	0,3977	-	-	-	-
Anos de estudo [8 a 11 anos]	-0,09608	0,207364	0,21	0,6431	-	-	-	-
Anos de estudo [Não informada]	-0,01866	0,212413	0,01	0,93	-	-	-	-
Status pressórico [Normotenso]	-0,02347	0,079176	0,09	0,7669	-	-	-	-
Situao conjugal [Não Informado]	0,146405	0,161491	0,82	0,3646	-	-	-	-
Situao conjugal [Sem cônjuge]	0,093042	0,127891	0,53	0,4669	-	-	-	-

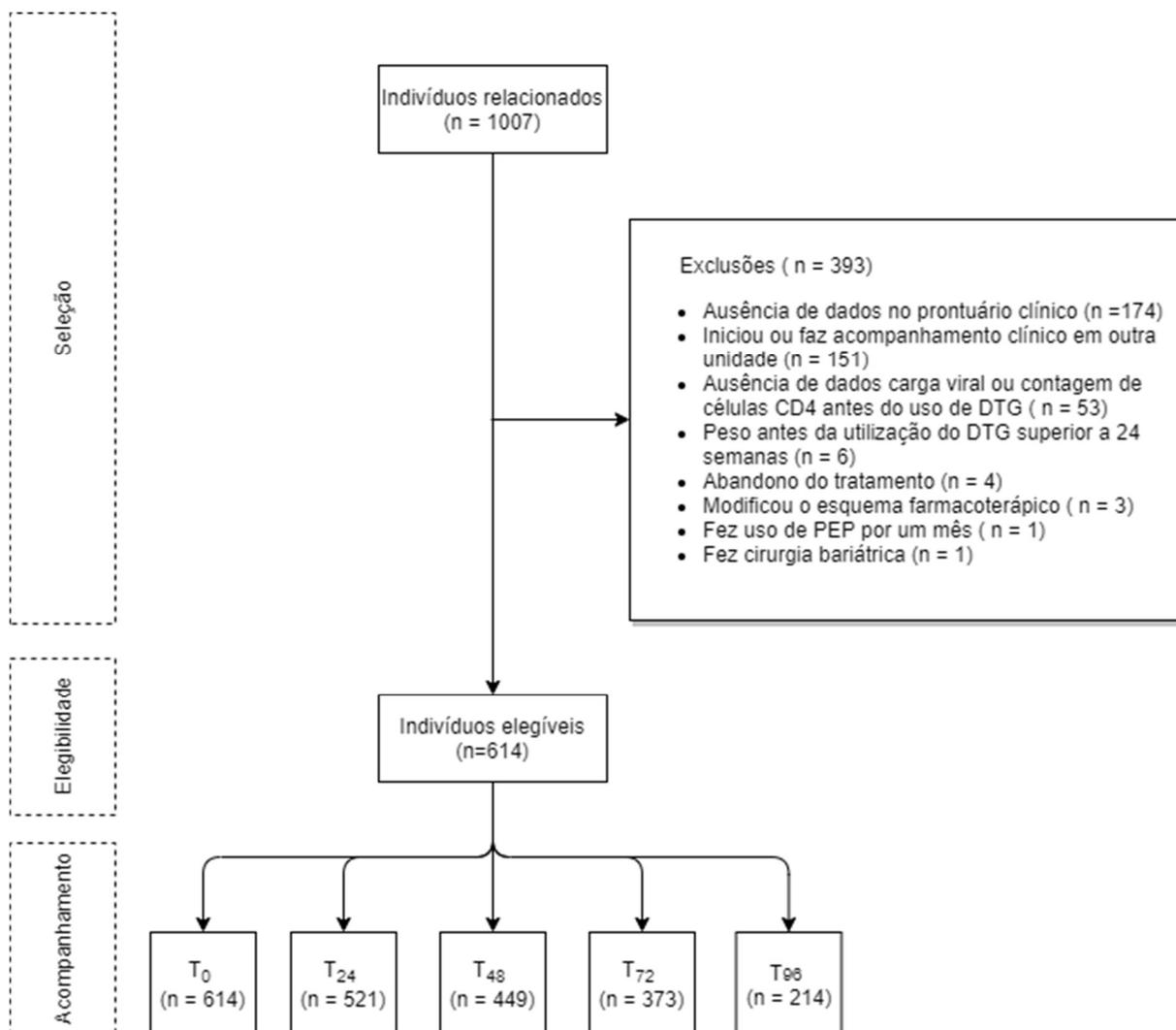


Figura 1: Diagrama de inclusões e exclusões dos indivíduos no estudo.
DTG: dolutegravir; PEP: profilaxia pós exposição; T = tempo em semanas.

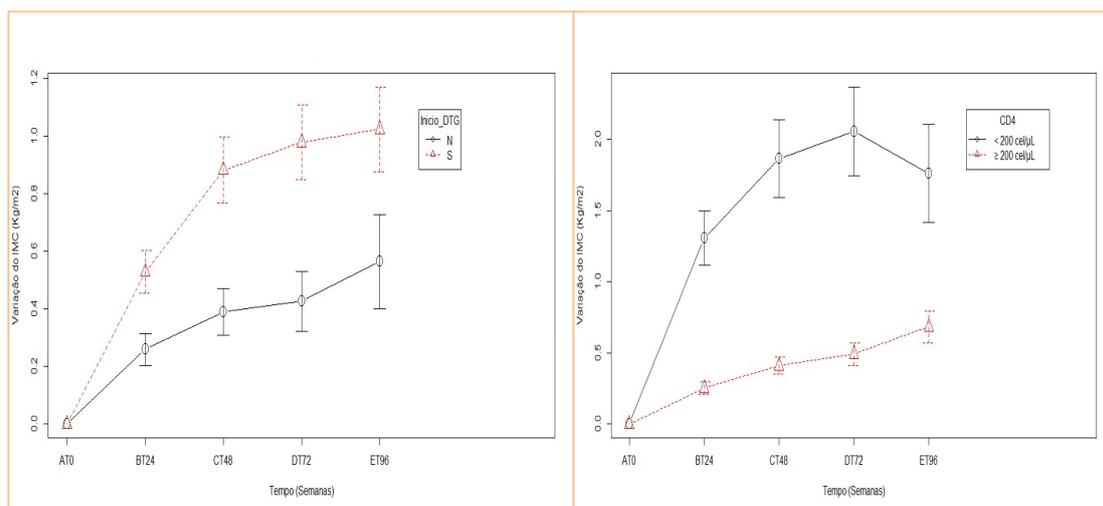


Figura 2: Médias e erros padrão da variação do IMC entre PVHIV em uso inicial de DTG (n=321) e em uso após a troca para esquemas contendo DTG (n=293), imunossuprimidos (CD4 < 200 cel/μL) (n=85) e não imunossuprimidos (CD4 ≥ 200 cel/μL) (n= 529) em um centro de referência em Belo Horizonte.

DTG: Dolutegravir; N: Indivíduos que iniciaram a TARV sem DTG e que fizeram a troca para DTG; S: Indivíduos que iniciaram a TARV com DTG; CD4: Linfócitos do tipo TCD4+; AT0: tempo 0; BT24: período 24 semanas; CT48: período de 48 semanas; DT72: período de 72 semanas; ET96: período de 96 semanas.